

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

368

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Roberto MARTINEZ-FERRERA

Né le 7 juin 1912, à Tegucigalpa (République de Honduras)

L'ÉTAT MÉNORRAGIQUE DE L'ADOLESCENCE

Son Traitement par le Cyanure de Mercure

Président : M. PIERRE MOCQUOT, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Roberto MARTINEZ-FERRERA

Né le 7 juin 1912, à Tegucigalpa (République de Honduras)

L'ÉTAT MÉNORRAGIQUE DE L'ADOLESCENCE

Son Traitement par le Cyanure de Mercure

Président : M. PIERRE MOCQUOT, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	N...
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	HARVIER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	N...
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance médico-sociale	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER.. Chimie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA..... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGRETZ (H.)... Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOL. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHEL..... Physiologie.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUÉNIN Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.....		BROcq	
CATHALA.....		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER...	
CHEVALLIER...		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.) ...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

Avec la dévotion de toujours.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

DOCTEUR ISIDORO MARTINEZ S.

Le souvenir toujours vivant de son dévouement exemplaire dans l'exercice de cette profession qu'il a tant aimée a éveillé en moi le désir de l'imiter.

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

Ils ont toute mon affection.

A CHITO

« Mi Buen Angel ». Je lui dois tout.

A MON ONCLE ET A MES TANTES

VICENTE, JOSEFA ET MARIA ANTONIA

Très affectueusement.

A MONSIEUR DOMINGO ALMENDARES

Hommage de mon affection et de ma sympathie.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MOCQUOT

Chevalier de la Légion d'honneur
Professeur de Clinique gynécologique

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de toute notre reconnaissance pour l'hon-
neur qu'il nous fait en acceptant la prési-
dence de cette thèse, ainsi que pour l'ensei-
gnement que nous avons reçu de lui dans
son service.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ECALLE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Accoucheur des Hôpitaux de Paris

*Qui m'a fait bénéficier au cours de mon
externat de guerre à l'hôpital Boucicaut,
des ressources de sa grande expérience et
de son aimable accueil.*

*En témoignage de ma respectueuse grati-
tude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Accoucheur des Hôpitaux de Paris

*Nous sommes heureux de le remercier des
conseils bienveillants qu'il a bien voulu nous
prodiguer au cours de nos premières études
à Paris.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PALMER

Chef des Travaux de Gynécologie

Auprès de lui nous avons toujours trouvé le plus généreux accueil et les conseils les plus utiles.

Il a facilité notre travail en effectuant la biopsie endométriale de nos malades et en faisant pratiquer dans les services de l'hôpital Broca l'examen histologique correspondant.

Avec notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. KOURILSKY

Médecin des Hôpitaux

Qui, après nous avoir accueilli dans son Service, nous a permis d'y travailler et de profiter de son enseignement.

En témoignage de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. ZWILLINGER

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail, qui nous a encouragé dans sa réalisation et nous a fait l'honneur de nous confier trois observations personnelles en vue de trouver la solution du problème thérapeutique qui les caractérise.

En preuve de reconnaissance pour la bienveillante sympathie et pour les manifestations d'amitié qu'il nous a témoignées.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TEOFILO HERNANDO

Professeur de la Faculté de Médecine de Madrid

Les leçons faites à la Chaire de Pharmacologie de Madrid par ce grand Maître seront toujours pour nous un des points de repère les plus importants dans notre pratique professionnelle.

Nous sommes très honoré de la bienveillante sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

Qu'il veuille bien trouver ici notre gratitude et notre respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN REGAUD

Chef de Clinique de la Faculté de Médecine de Paris

Que nous remercions pour ses précieux conseils au cours de notre permanence à l'Hôpital Raymond-Poincaré.

A MADAME WALTHER ET A MADemoiselle CARLOTA REYES

En témoignage de notre affection profonde et respectueuse.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

RICARDO ALDUVIN,

M. LARIOS CORDOVA

HUMBERTO DIAS

*Guides éclairés de mes premiers pas dans
la carrière médicale.*

A MONSIEUR DONATO DIAS MEDINA

A MONSIEUR LE DOCTEUR JULIAN LOPEZ PINEDA

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARCOS CARIAS REYES

*Hommage de sympathie et de reconnais-
sance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DAI

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Avec nos plus vifs remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. DEPAILLAT

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

A MONSIEUR DEMOSTENES VERGARA

En souvenir de nos études à Paris.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

M. LE PROFESSEUR MARION

M. LE PROFESSEUR ALAJOUANINE

M. LE PROFESSEUR SÉZARY

M. LE PROFESSEUR LEMIERRE

M. LE PROFESSEUR TERRIEN (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR CLAUDE.

M. LE PROFESSEUR LEMAITRE

M. LE PROFESSEUR CHEVASSU

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PORTES

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

I

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Nous conservions depuis longtemps le souvenir précis d'une jeune fille de notre pays, atteinte de cette redoutable affection que constituent les métrorragies graves, incoercibles de l'adolescence. Qualifiées de « fonctionnelles » ou d'« essentielles », elles s'avérèrent d'emblée hors de toute possibilité thérapeutique directe et active.

En 1939, à Laennec, dans le Service de notre regretté Maître, le Dr Jean MADIER, notre excellent ami et collègue ZWILLINGER, Interne des Hôpitaux, attira un jour notre attention sur une jeune malade qui depuis des mois avait été suivie dans le service pour ménorragies rebelles. Malgré toutes les thérapeutiques mises en œuvre, malgré une ovariectomie antérieure, pratiquée véritablement d'urgence, les hémorragies continuaient ; la malade arrivait de nouveau dans le service, exsangue, dans un état alarmant, en vue d'une nouvelle intervention. Or, sous l'influence d'un traitement simple, bénin, sa maladie venait de guérir avec une rapidité déconcertante, au cours même du traitement. Deux autres cas semblables avaient réagi de la même manière.

Peu de temps après, nous nous trouvâmes en présence des travaux du Congrès de Gynécologie et d'Obstétrique de Lausanne et fûmes frappés, d'une part, par la complexité et l'obscurité du problème étiologique et pathogénique soulevé par cette question ; d'autre part, par l'importance souvent impressionnante des moyens thérapeutiques employés contrastant avec leur action vraiment inconstante, en tout cas très peu comparable avec ce que nous avons vu à Laennec.

Nous nous trouvions, en somme, devant le passionnant pro-

blème pathogénique d'une affection complexe, encore peu et mal connue, nous croyions parallèlement connaître un moyen thérapeutique précieux, opposant sa simplicité et son efficacité remarquable à la gravité et incoercibilité de certains aspects cliniques de cette affection.

Nous essayerons d'étudier dans ce travail, à la lumière des faits cliniques et thérapeutiques que nous possédons :

- a) *l'aspect clinique et pathogénique de ce que nous appellerons « les états ménorragiques de l'adolescence » ;*
- b) *l'action thérapeutique du cyanure de mercure ;*
- c) *leur interprétation physio-pathologique, dans le cadre de nos convictions actuelles.*

* * *

Après ULRICH qui, en 1935, créa l'association des termes de « méno-métrorragies », le XI^e Congrès des Gynécologues et Obstétriciens de Langue française consacrait celui de « méno-métrorragie fonctionnelle de l'adolescence » à la suite du rapport présenté par BLOCH et KREIS.

On a voulu grouper sous ce titre toutes les ménorragies et métrorragies fonctionnelles de l'adolescence, ou alors tenter de définir ainsi un syndrome caractérisé soit par la présence d'une menstruation anormalement prolongée et dont l'irrégularité plus ou moins accentuée des phases d'accalmie peut rendre imprécisable sa nature menstruelle, soit par l'existence d'une hémorragie utérine qui se confond dans ses manifestations avec l'apparition plus ou moins arythmique de l'écoulement du flux menstruel.

En plus, aussi bien l'une que l'autre, ménorragie comme métrorragie, ou les deux à la fois, ne s'accompagnent d'aucune lésion anatomique de l'utérus d'où « fonctionnelles » et qui s'installent chez la jeune fille à l'adolescence, soit dès les premières règles, soit quelque temps après.

À cette nomenclature, nous nous permettrons la remarque qu'elle risque de faire naître dans l'esprit le doute sur la coexistence ou l'alternance de deux hémorragies de mécanisme différent, l'une en rapport avec le cycle menstruel, la « ménorragie », l'autre tout à fait en dehors de lui, la « métrorragie ».

Or, comme nous le verrons dans l'exposé clinique du syndrome, ce qui attire avant tout l'attention, ce qu'on retrouve infailliblement et qui domine dans le tableau de ces hémorragies, ce sont les *troubles menstruels*, généralement très faciles à mettre en évidence, « les règles qui ne s'arrêtent pas » comme le disent presque invariablement ces jeunes malades.

Aussi le terme d'« *état ménorragique* » que nous utiliserons dans ce travail, nous paraît-il mieux convenir pour désigner des troubles hémorragiques qui sont avant tout caractérisés par des désordres menstruels considérables, ce qui peut rendre difficile à préciser sa nature menstruelle même, mais dont on n'a jamais pu affirmer le rapport avec une lésion utérine indépendante.

Nous réserverons donc le terme de « *méno-métrorragie* » aux cas où, en plus des troubles de nature menstruelle, on constate l'existence d'une lésion anatomique de l'utérus indépendante du mécanisme responsable des règles et capable par elle-même d'engendrer une hémorragie.

II

HISTORIQUE

HISTORIQUE

La question des ménorragies de l'adolescence a été l'objet de nombreux travaux et de longue date. Leur étude montre que sur le plan des recherches étiologiques ils ont été orientés sur trois groupes principaux.

I. — Ménorragies relevant de causes générales.

Les premiers auteurs ont recherché avant tout le rôle que pouvaient avoir les maladies infectieuses, la syphilis et la tuberculose, dans leur production. ISSENIUS (1618) et après lui, DARMAULT, MARTINEAU, HAMONIC et autres, ont incriminé la syphilis comme étant capable, par des altérations de la crase sanguine, de provoquer des hémorragies utérines chez la femme.

Plus près de nous, HOMOLLET, FOURNIER et OZENNE, ce dernier surtout, ont, à côté des perturbations sanguines, accordé une place importante aux lésions anatomiques de la syphilis au niveau de l'utérus et des annexes, comme cause de ces hémorragies.

COURTY, dans un travail remarquable, se base sur le fait de ne pas trouver à l'autopsie des lésions apparentes et divise le ménorragies en « symptomatiques » et « idiopathiques ou essentielles ».

TROUSSEAU pense également à une cause générale et l'intitule, faute de mieux, « chlorose ménorragique », d'autres auteurs avec GAULHIEUR, HARDY, voient la question sous le même angle.

DUROZIEZ, LANDOUZY et l'élève de ce dernier, M^{me} MARSHALL ont décrit « les ménorragies des cardiaques » surtout au cours du rétrécissement mitral.

JOHNSON et d'autres signalent l'importance et la fréquence des lésions rénales coexistant avec les ménorragies.

En 1898, CASTAN, dans sa thèse, affirme que l'auto-intoxication est une cause fondamentale dans la production des ménorragies. Elle dépendrait probablement de la déficience de l'action antitoxique de l'ovaire.

Une nouvelle orientation de la question étiologique des ménorragies a été donnée par P.-E. WEIL (1912), basée sur les troubles de la crase sanguine, avec son remarquable travail sur les syndromes hémorragipares.

Enfin, de nos jours, DALCHE, SIREDEY, MOCQUOT, NOBÉCOURT, COTTE et d'autres étudient l'affection sous des aspects divers. Le rôle du foie, de la rate, du terrain « arthritique », du paludisme, les troubles des sécrétions internes, ont été tour à tour invoqués avec des preuves souvent très séduisantes à l'appui.

II. — Ménorragies dépendant d'une cause utérine.

BENET, en 1841, publie un travail dans lequel on trouve 23 cas de métrites virginales. Dans son étude, il considère l'hémorragie utérine comme un symptôme de cette métrite. HUGUIER (1859) et GALLARD (1875) pensent également à des lésions utérines, passées généralement inaperçues et qu'ils rendent responsables de l'hémorragie.

THEILHABER parle d'une insuffisance de la musculature utérine et de ses vaisseaux, conséquence d'une hypoplasie congénitale.

QUÉNU, PICHEVIN, PETIT, BARADUC attribuent les ménorragies à une congestion de l'organe, produite par la vaso-dilatation de ses vaisseaux sous l'influence probable d'un facteur infectieux.

RICHELOT et DOLÉRIS, ont montré que dans les processus d'endométrite accompagnant généralement ces hémorragies, il n'y avait aucune trace d'infection, mais une simple dystrophie de la muqueuse utérine. Pour eux, comme pour Pozzi, la cause serait alors la sclérose utérine.

Mais, PANKOW démontra que la richesse de l'utérus en tissu conjonctif était comparable chez les femmes qui saignaient et

chez celles qui n'avaient jamais eu d'hémorragie. De même pour les lésions des vaisseaux utérins, il croit à une angio-sclérose envahissante, ailleurs signalée aussi par Pozzi.

Après la découverte des variations cycliques de l'endomètre, dues aux travaux de RICHELOT et DOLÉRIS (1902), puis de HITSCHMANN et ADLER (1907) en passant par CULLEN et PANKOW, on arrive à ceux de SCHROEDER (1915), de GRAVES, SHAW, MEYER, NOVAK et CASTAÑO, encore actuellement au tout premier plan. Ils instruisent sur les modifications pathologiques de l'endomètre, surtout dans les cas d'hémorragies en rapport, très vraisemblablement intime, avec les fonctions de l'ovaire.

III. — Ménorragies d'origines ovariennes.

En 1876, LAWSON-TAIT eut le premier la chance de guérir des ménorragies sérieuses, du type « essentiel », par l'ablation chirurgicale des ovaires. Parallèlement, BATTEY-HÉGAR décrivent l'opération de ce nom, consistant en « une ablation des deux ovaires en laissant l'utérus en place ».

Par la suite, on a commencé à chercher dans les ovaires les lésions capables d'expliquer le mécanisme des hémorragies. La « dégénérescence polykystique » des ovaires, en fut la première incriminée ; les lésions syphilitiques de l'ovaire devaient aussi reprendre leur place.

Cependant, l'absence de formations kystiques à côté d'un parenchyme petit et scléreux furent constatés dans de nombreux cas de ménorragies de l'adolescence. SCHNIKELE réfute tout rapport de cause à effet entre cette lésion et les hémorragies utérines, d'autant plus que bien d'ovaires scléro-kystiques s'accompagnent d'autres symptômes, mais pas d'hémorragies.

PANKOW et THEILHABER pensent alors à une modification de la fonction glandulaire de l'ovaire, ne se traduisant par aucune lésion anatomique de la glande.

Mais c'est surtout à partir des travaux d'ADLER, SCHROEDER, FORGUE et MASSABIAU, que le rôle de l'ovaire dans l'explication du mécanisme de production des hémorragies utérines dites « essentielles » de l'adolescence a été en grande partie précisé. Cependant, l'apparition des ménorragies chez des jeunes filles n'ayant aucune lésion ovarienne, comme leur coexistence aussi

bien avec un état d'hyper que d'hypo-ovarie, prouve que le véritable jeu ovarien n'est pas encore définitivement élucidé.

Quant aux *sanctions thérapeutiques* découlant de ces discussions, on peut dire qu'elles sont aussi nombreuses que diverses, variant non seulement avec les notions étiologiques mais encore avec les différents auteurs. Notons simplement qu'il passa du stade médical général, au stade chirurgical, pour revenir à la médecine gynécologique, au stade hormonothérapique actuel.

De nos jours, en effet, le problème étiologique et thérapeutique des ménorragies de l'adolescence est dominé par la question hormonale, avant tout : ovarienne et anté-hypophysaire ; c'est de ce cadre qu'on peut espérer voir un jour ou l'autre jaillir la lumière sur nombre de points encore très obscurs concernant la pathogénie, l'étiologie et le traitement de cette passionnante affection.

III

ÉTUDE CLINIQUE DES ÉTATS
MÉNORRAGIQUES

ÉTUDE CLINIQUE DES ÉTATS MÉNORRAGIQUES

L'aperçu clinique que nous donnerons sur les états ménorragiques de la puberté est celui ressortant de l'examen de nos propres malades complété par l'observation des vingt cas rapportés au Congrès de Lausanne par P. W. BLOCH.

Terrain. — Toutes nos malades personnelles, comme la plupart de celles du rapport de Bloch, étaient des vierges aux environs de la puberté, leur âge variait de 12 à 16 ans, l'âge moyen de la puberté étant à 14 ans, une seule malade avait été réglée à 11 ans 1/2, une autre à 18 ans.

Fréquence. — Ne paraît pas considérable au moins pour les cas assez graves pour nécessiter l'hospitalisation. Elle serait d'environ 3 ‰, sur les 7.000 malades hospitalisées à la Maternité de Lausanne pendant 12 ans, pour des affections gynécologiques diverses.

Caractères des métrorragies. — Dans un certain nombre de cas, ce sont ceux rencontrés dans les services de chirurgie comme véritables problèmes d'urgence, les ménorragies se manifestent d'une façon absolument dramatique soit dès la première menstruation, soit après un ou plusieurs cycles menstruels, comme nous le verrons, en général, anormaux. Trois de nos observations en sont l'exemple le plus typique et furent toutes l'objet d'une hospitalisation d'urgence dans un service de chirurgie générale.

Plus souvent, sans atteindre ce caractère de gravité s'agit-il de malades présentant des règles prolongées bien au delà du délai normal (*hyperménorrhée*), ou se répétant suivant un cycle très court (*polyménorrhées*) et plus ou moins régulier.

Mais ce qu'il y a de constant et d'intéressant à noter dans la presque totalité des cas, c'est de constater que lorsqu'elles ne sont pas primitives, ce qui est le cas le plus fréquent, ces ménorragies succèdent à des règles qui *présentaient déjà des caractères pathologiques* avant la première hémorragie importante. Elles étaient irrégulières, ou trop ou trop peu abondantes, tantôt très rapprochées, tantôt séparées par des périodes aménorrhéiques plus ou moins longues ; il s'agissait plus rarement de règles douloureuses, de dysménorrhées véritables.

Nous insisterons et reviendrons plus loin sur cette notion que le trouble ménorragique en cause est rarement la seule anomalie menstruelle constatée chez une même malade.

Examen clinique. — Ce sera l'examen gynécologique classique, toujours le même et conduit dans un ordre bien déterminé, avec en plus ici la notion du jeune âge de la malade, impliquant une douceur particulière des manœuvres et une instrumentation de taille appropriée.

A) *L'interrogatoire* sera toujours double et pratiqué séparément : de la jeune fille, d'une part ; de ses parents, de l'autre. Il devra rechercher outre la plus grande précision sur *le caractère des troubles et sur leur date exacte d'apparition, les antécédents génitaux et pathologiques de la malade, l'anamnèse familiale, la notion de phénomènes héréditaires.*

B) *L'examen gynécologique* effectué selon un ordre précis et toujours le même, doit être complet et méthodique : toutes ses manœuvres exécutées avec un maximum de douceur, sont parfaitement possibles, même chez la vierge, et à peine douloureux :

a) *l'examen vulvo-vaginal* enregistrera l'état morphologique de la région, le degré de développement des organes génitaux externes et du système pileux ; éliminera une néoformation de la vulve, de l'urètre ou du vagin, vérifiera, enfin, l'intégrité de l'hymen ;

b) *le speculum*, d'une taille minime appropriée, devra rechercher, même chez la jeune fille une ulcération ou une érosion cervicale, un polype et même un cancer endo ou exo-cervical. Cette dernière affection serait loin d'être exceptionnelle (E. KEHRER, KESSLER) ;

c) *le toucher pelvien* : vaginal ou rectal, associé à la palpation

abdominale précisera d'une part l'état des annexes : existence ou non d'une tumeur ovarienne, d'une bacillose génitale — renseignera d'autre part sur la forme, le volume, la consistance et la position de l'utérus.

Parfois concluants, souvent négatifs, les éléments donnés par l'examen clinique ne constituent qu'une étape de l'examen complet de ces malades et qui sera systématiquement corroborée d'un examen général et de toute une série d'examens de laboratoire.

C) *L'examen général* est indispensable, comme nous le verrons, pour éliminer avant toute discussion étiologique plus poussée, un certain nombre d'affections médicales ou chirurgicales susceptibles de causer par un mécanisme sur lequel nous aurons également à revenir, des hémorragies.

Nous ne ferons donc que signaler ici les diagnostics cliniques et radiologiques d'une *tuberculose*, d'une *affection mitrale* ; les tests cliniques et biologiques d'une *maladie hémorragipare*, d'une *chlorose* ; les tests cliniques ou de laboratoire d'une *spécificité*, d'une *avitaminose*, d'un *dysfonctionnement endocrinien* : ovarien, thyroïdien, hypophysaire, etc.

D) *Le laboratoire*, enfin, supportera le gros poids de toute une série d'épreuves absolument indispensables pour l'affirmation de la plupart des diagnostics que la clinique, même la plus raffinée, seule ne saurait qu'entrevoir.

On demandera toujours en présence d'une malade qui saigne :

— *une formule sanguine* aussi complète que possible, sans oublier de spécifier au laboratoire la nécessité d'une numération détaillée des éléments, du nombre des plaquettes et si possible de leur famille, d'une valeur globulaire et d'une rétractilité du caillot ;

— *le temps de saignement et de coagulation*, sur lame ou en tube capillaire, avec la recherche du « signe du lacet », de la vitesse de sédimentation ;

— *une épreuve de Bordet-Wassermann*, de Hecht, de Kahn, de Meinicke dans le sang, le liquide céphalo-rachidien (KANTZ, EMING, SÉZARY), dans le sang menstruel (RÆDER, MANK) ;

— il est plus exceptionnel, enfin, d'avoir les possibilités techniques pour le dosage et le titrage des hormones hypophysaires

ou ovariennes : la folliculine en particulier, et l'équivalent de la progestérone : le prégnañdiol ; dans le sang et dans les urines.

Nous insisterons par contre particulièrement sur un examen, aujourd'hui devenu courant et dont on espérait tout récemment encore la solution du problème à la fois pathogénique et thérapeutique des ménorragies juvéniles.

Il s'agit de *la biopsie de l'endomètre*, dans l'étude des anomalies anatomiques de l'endomètre et par elles du fonctionnement ovarien.

Après la découverte des variations cycliques de l'endomètre due aux travaux de DOLÉRIS, de RICHELOT (1902), puis de HITSCHMANN et ADLER (1907), il faut arriver à ceux de CULLEN, PANKOW, SCHRODER, GRAVES, SHAW, KIOERGAARD, MEYER et NOVAK qui concernent les premières les modifications anatomiques normales et pathologiques de la muqueuse utérine.

On sait actuellement que l'endomètre est constitué par deux couches : la couche superficielle ou « fonctionnelle », qui subit les transformations cycliques et est éliminée au moment des règles, et une couche profonde, ou « basale », qui ne change pas et qui donne naissance, après les règles, à la nouvelle couche superficielle. L'évolution de celle-ci parcourra ultérieurement deux phases principales : *la phase proliférative*, qui va de la période post-menstruelle à l'ovulation, et *la phase sécrétoire*, qui va de l'ovulation aux règles suivantes.

Pendant la première de ces phases, les glandes de la muqueuse, d'abord courtes et droites, deviennent plus longues et plus sinueuses et les cellules présentent des nombreuses mitoses qui montrent l'intensité des phénomènes régénératifs. Par contre ces glandes *ne sécrètent pas*, leurs cellules ne contiennent pas de glycogène. Les phénomènes de cette phase sont dus à l'action de la folliculine.

Tôt après l'ovulation, se forme dans l'ovaire, un corps jaune qui sécrète de la progestérone, dont dépendra une nouvelle évolution de l'endomètre. Les tubes glandulaires prennent une forme plus sinueuse, en « tire-bouchon », les mitoses deviennent rares, la lumière des glandes contient des sécrétions abondantes, en particulier du *glycogène*. Enfin, le stroma s'œdématie et devient moins dense, les cellules du stroma sont plus grandes, de formes polygonales et leur aspect rappelle celui des cellules déciduales.

Tout l'ensemble de l'endomètre rappelle alors de près l'état gravidique dont il a tous les caractères (KREIS).

Dans les cas où l'ovulation ne se produit pas, il n'y a pas de formation de corps jaune et par conséquent, pas de sécrétion de progestéron ; la phase sécrétoire ne succédera pas à la phase proliférative et les phénomènes qui caractérisent cette dernière continueront et s'exagéreront amenant des états d'hyperplasie.

Les images de l'hyperplasie avaient été observées et décrites avant que leur signification ne soit connue. On leur attribuait alors des causes inflammatoires, dont on s'ingéniait de trouver le microorganisme responsable (DÆDERLEIN, BUMM). Un peu plus tard SCHRÖDER et SHAW démontrèrent le rapport de ces hyperplasies avec d'une part la persistance du follicule et l'absence du corps jaune, et d'autre part avec les hémorragies utérines. PANKOW puis SCHRÖDER proposèrent pour désigner le syndrome l'expression de « métropathies hémorragiques » et l'hyperplasie même fut appelée diversement : hyperplasie *endométriale*, *glandulaire* ou *glandulo-kystique*, cette dernière étant actuellement l'appellation la plus répandue.

Ce syndrome *n'est pas propre à l'adolescence* : il peut se rencontrer à tout âge et plus particulièrement à la période pré-ménopausique.

Lorsqu'on pratique le curetage biopsique, on est tout d'abord frappé par l'abondance des débris de muqueuse ramenés et par leur aspect macroscopique : muqueuse épaissie, villeuse, d'aspect polypoïde. L'examen microscopique montrera que la muqueuse présente dans ces cas les caractères de la phase proliférative et jamais de la phase sécrétoire. Certaines glandes peuvent alors présenter une lumière dilatée, comme une véritable cavité kystique, donnant à la coupe l'aspect de « fromage de Gruyère » (NOVAK). Dans le stroma les entourant, tantôt dense, tantôt œdémateux, on observerait parfois des thromboses vasculaires, avec des zones de nécrose, des nappes hémorragiques et des petits amas lymphocytaires.

Toutes ces anomalies, que nous venons de décrire, peuvent d'ailleurs exister à des degrés différents : parfois l'épithélium peut ne pas présenter d'hyperplasie, mais garde l'aspect prolifératif pendant les périodes pré-hémorragiques et hémorragiques. La seule répercussion endométriale de la persistance du follicule est *l'absence de phase sécrétoire*.

Enfin, on a pu signaler un certain nombre d'autres anomalies endométriales : état atrophique de la muqueuse, métrite déciduiforme, insuffisance du tissu collagène du stroma, anomalies de desquamation. Leur rôle, ainsi que celui de l'hyperplasie glandulo-kystique, dans le déterminisme des hémorragies, comme leur cause hormonale, *sont encore loin d'être absolument démontrés.*

C'est dire que la cause intime des ménorragies de l'adolescence échappe encore et que leur rapport avec, d'une part les anomalies endométriales, d'autre part avec les troubles hormonaux, devient à la suite des travaux récents de plus en plus difficiles à interpréter.

Doit-on incriminer un tout autre mécanisme ? Nous ne sommes pas loin de le croire et nous nous permettrons de proposer, plus loin, l'interprétation qui nous paraît convenir à la majorité des faits.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Les données d'un examen clinique approfondi vont, dans un certain nombre de cas, permettre de mettre en évidence des manifestations morbides, uniques ou associées, chez les jeunes filles atteintes de ménorragies dites « fonctionnelles ».

Avec P.-W. BLOCH, nous en relèverons *les plus fréquentes* :

1. **L'hérédité** de ces malades est très souvent trouvée chargée de certaines tares ou de maladies dont l'importance étiologique est certaine. La syphilis figure en première place, mais l'alcoolisme chronique, la tuberculose, les diathèses hémorragiques, le diabète, etc. peuvent aussi jouer un rôle. Dans deux de nos observations (obs. n° I et n° II) une spécificité a pu être confirmée.

2. **Les anomalies de la contraction utérine.** — C'est avant tout cette *hypotonie utérine* traduite par le gros utérus flasque et qui saigne. Elle peut être la conséquence d'un retard du développement et s'accompagner d'une hypoplasie de la vulve, des seins et d'un infantilisme général — des tels états qui dépendent d'une insuffisance ovarienne s'accompagnent le plus souvent d'hypo, d'oligo ou d'aménorrhée.

Mais dans d'autres cas, on pourra supposer qu'il s'agit d'une véritable asthénie utérine, d'une faiblesse congénitale du myomètre — il a été attribué à une diminution de l'action de l'hor-

monie ocytotique post-hypophysaire ou même à des vices circulatoires statiques dus à une antéflexion exagérée ou à une rétroflexion utérine. Dans un certain nombre de cas, la simple réduction de la rétroflexion suivie de la pose d'un pessaire aurait suffi pour faire cesser les ménorragies (GIACCHE, PENSA). Dans aucun de nos cas une malposition ou une consistance anormale de l'utérus ne put être mise en évidence.

3. Troubles endocriniens. — Sans envisager ces états d'insuffisance endocrinienne complexes et multiples telles qu'on en rencontre chez des jeunes filles obèses, ou diabétiques, ou infantiles, ou myxœdémateuses, on a insisté, avec preuves biologiques à l'appui, sur la fréquence, dans tous les cas de ménorragies juvéniles, d'un dysfonctionnement ovarien, hypophysaire et, plus rarement, thyroïdien.

Selon cette interprétation, les hémorragies, chez ces malades, résulteraient d'une accélération dans la croissance du follicule sous l'influence de l'hormone hypophysaire de maturation folliculaire, ou bien d'une atrophie précoce du corps jaune, mise, elle, sur le compte d'une insuffisance de l'hormone lutéinisante.

Par le dosage des hormones sexuelles, en particulier la folliculine et l'hormone hypophysaire gonadotrope, il apparaissait comme probable qu'on obtiendrait une affirmation catégorique de ces hypothèses. Or, ni le dosage de la folliculine dans le sang (R.-T. FRANK) ou dans les urines (ZONDEK, SIEBKE, DAMM, BLOCH) de ces malades, ni les recherches des troubles de l'élimination de l'hormone gonadotrope, n'ont donné jusqu'ici autre chose que des résultats négatifs. D'autre part, les résultats thérapeutiques obtenus avec la folliculine ou par les corps gonadotropes d'origine hypophysaire, n'ont apporté, eux non plus, aucune explication suffisante. Ils peuvent produire une cessation des hémorragies, mais celle-ci est généralement transitoire et ne s'accompagne ni de transformations des caractères de l'endomètre, ni très vraisemblablement, d'une ovulation.

Les *hyperthyroïdoses*, maladie de Basedow ou goitre toxique, sont souvent accompagnées de ménorragies dans leur stade initial; réciproquement dans les ménorragies dites « fonctionnelles » de l'adolescence, il est assez fréquent d'observer des troubles thyroïdiens, se manifestant surtout par des modifica-

tions du métabolisme de base, plus rarement par une légère augmentation de volume du corps thyroïde.

Actuellement, aussi bien l'influence de la thyroïde sur le fonctionnement ovarien que celle de l'ovaire sur la thyroïde sont bien démontrés. Cependant, si l'inverse est expérimentalement possible, il n'est pas certain que le trouble ovarien soit secondaire au trouble thyroïdien ; il paraît de plus comme possible que les anomalies fonctionnelles de ces deux glandes soient dues à la même cause, peut-être un dysfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse.

4. Les diathèses hémorragipares. — Nous en distinguerons, suivant la classification généralement adoptée par les auteurs français :

L'hémophilie : caractérisée par le retard de la coagulation, maladie familiale et héréditaire, transmise par les femmes, mais n'atteignant que les hommes. Cependant, cette définition n'aurait rien d'absolu et on verrait chez les femmes qui transmettent cette diathèse à leurs descendants mâles, sinon une hémophilie caractéristique, une certaine prédisposition aux hémorragies et en particulier aux ménorragies. Il y a donc intérêt à pratiquer un examen complet hématologique, comme celui que nous avons indiqué, à toutes les ménorragies de l'adolescence, sans omettre le temps de coagulation.

L'hémogénie : caractérisée par la prolongation du temps de saignement et une fragilité vasculaire spéciale est plus importante et nous retiendra davantage.

Le terme d'hémogénie fut créé par Paul-Emile WEIL pour grouper toute une série de dyscrasies sanguines répondant jusque-là à des appellations diverses : thrombopénie essentielle (FRANCK), thrombasthénie héréditaire hémorragique (GLANZMANN), purpura thrombocytolytique (KAZNELSON), purpura ecchymotique (WERLOFF), pseudo-hémophilie et thrombopathies.

Nous trouvons la définition exacte du syndrome dans un travail de ISCH-WALL, élève de Paul-Emile WEIL ; il y désigne : « une diathèse hémorragipare » appartenant essentiellement au sexe féminin, alors que l'hémophilie est presque exclusivement masculine. Elle débute d'une façon générale dans l'enfance ou à la puberté : elle est caractérisée par des hémorragies capillaires cutanées (purpura, ecchymoses au moindre choc) et muqueuses

(épistaxis, gingivorragies, hémorragies' génitales) et par des tares sanguines spécifiques : prolongation du temps de saignement, alors que la coagulation s'effectue en un temps normal ou sub-normal, irrétractilité du caillot, absence ou grande diminution des thrombocytes. Des accidents révélateurs surviennent par poussées plus ou moins rapprochées, quelquefois très éloignées, reconnaissant des causes multiples ; mais le fond diathésique constitutionnel peut être reconnu dans l'intervalle par les stigmates sanguins ci-dessus énumérés et par la fragilité vasculaire persistante (signe du lacet) ».

Avant la définition exacte de ce syndrome, DUNN avait décrit parmi les diathèses hémorragipares, celle légère et spéciale à la jeune fille se traduisant par la précocité et l'abondance des menstruations.

Actuellement la plupart des gynécologues DALCHE, BLOCH, COTTE, SIREDEY, ainsi que NOBÉCOURT, V. MICHON et BAUSILLON s'accordent d'avoir trouvé chez un grand nombre de jeunes filles ménorragiques, sinon un syndrome homogénique caractéristique, *qui est rare*, au moins certains éléments parmi lesquels les plus fréquents sont : une légère augmentation du temps de saignement, une certaine thrombopénie (120-150.000) et un temps de coagulation normal. Parmi nos malades personnelles, nous trouvons au moins deux (obs. V et VI) présentant un signe du lacet très net, une thrombopénie et un allongement léger du temps de saignement. Notre cas IV : un T. de C. et un T. de S. légèrement prolongés.

Enfin, il est important d'insister sur le fait que les manifestations de l'hémogénie surviennent par poussées, surtout à la puberté, à la ménopause et pendant la grossesse. Or, ce sont justement les périodes où l'équilibre hormonal est profondément perturbé : « il semble donc légitime d'admettre que les hormones sexuelles aient une influence sur la crase sanguine et que *l'hémogénie fruste n'est pas la cause des méno-métrorragies de l'adolescence* mais qu'elle est, comme les désordres de la menstruation, *une manifestation de déséquilibre hormonal* (BLOCH) ».

D'ailleurs plusieurs faits cliniques et expérimentaux viennent appuyer ces théories pathogéniques : ARNOLD, HAMPEL, HOLTZ, JUNKMANN, MARX sont parvenus à provoquer chez le chien en lui injectant de la *folliculine à doses massives*, un purpura caractérisé par des hémorragies multiples et par la disparition

des plaquettes. BONAFOS relate deux cas analogues où le purpura périodique menstruel a été guéri par l'ablation de kystes de l'ovaire.

D'après plusieurs expérimentateurs, enfin, la folliculine, le progestéron, les hormones gonadotropes, abrègeraient le temps de saignement et le temps de coagulation (BLOCH).

Nous aurons à revenir sur ces faits capitaux et sur l'interprétation que nous leur donnons, dans notre chapitre réservé à la pathogénie des états ménorragiques de la jeune fille.

5. L'hérédo-syphilis. — De tous les temps, tous les auteurs s'étant occupés des hémorragies utérines de l'adolescence ont invoqué le rôle primordial de la syphilis héréditaire.

Dès le XVII^e siècle, ISSENIUS (1618) et plus tard DORNAULT, MARTINEAU, HAMONIC et d'autres ont incriminé la syphilis comme étant capable par des altérations de la crase sanguine, de provoquer des hémorragies utérines chez la femme.

Plus près de nous, HOMOLLET, FOURNIER et OZENNE, et ce dernier surtout, ont à côté des perturbations sanguines, accordé une place importante aux lésions anatomiques de la syphilis au niveau de l'utérus et des annexes. Il insiste sur le fait que ces altérations annexielles d'origine spécifique donnent finalement lieu à des productions kystiques ou sclérokystiques ou encore à une simple dystrophie scléreuse se traduisant habituellement par des hémorragies tenaces. « On recherchera dans ces cas, avec le plus grand soin les divers stigmates de l'hérédo-syphilis et en absence même de ces indices, la notion de spécificité chez les ascendants aurait une grande importance. Enfin, la forme insolite de ces altérations annexielles, leur apparition sans infection préalable, serait également de nature à imprimer des doutes et à provoquer des recherches dans le sang de la réaction de Bordet-Wassermann. Il serait assez rationnel, en présence de certaines hémorragies persistantes des jeunes filles, dont la cause échappe, de songer plus souvent qu'on ne le fait à la syphilis. »

Enfin, de nos jours, certains auteurs affirment l'étiologie syphilitique en se basant sur les excellents effets du traitement spécifique (KREIS, COTTE, CHOME) et tout dernièrement KREIS a isolé sous le nom de « polyménorrhée pubérale » une « hémorragie utérine » due à une insuffisance du tissu collagène intercellulaire et péri-glandulaire et péri-vasculaire de la muqueuse

utérine, insuffisance qui serait congénitale, constitutionnelle, non inflammatoire, qui serait due à l'hérédo-syphilis et indépendante de la fonction ovarienne ».

Et KREIS ajoute aux anomalies spécifiques de la muqueuse utérine, celles en rapport avec les troubles ovariens plus connus : absence d'une ovulation régulière, d'une part, d'une involution folliculaire, d'autre part. Et que, dans certains cas cependant, malgré le traitement spécifique, les troubles cycliques ovariens persistent : *le phénomène hémorragique seul a guéri*. Si bien qu'on puisse admettre une parfaite dissociation de l'action thérapeutique en faveur de la muqueuse utérine.

Quant au *traitement*, que KREIS n'institue qu'en présence d'une syphilis certaine ou probable, il s'agit surtout de sels insolubles de bismuth et de traitements d'une durée de *quatre mois à douze ans*. Il obtint ainsi, pour ses cas de ménorragies de l'adolescence (sept cas) : deux succès complets par des traitements d'une durée de *un an*, l'autre de cinq mois, trois améliorations mais avec récurrences hémorragiques malgré des traitements de *dix, douze et trois ans*, enfin deux échecs, malgré des traitements intensifs et réguliers de *deux et un ans*.

Voici nos deux observations personnelles ayant trait à l'étiologie spécifique de ces ménorragies avec leur évolution respective sous l'influence du traitement anti-syphilitique.

Observations I et II.

Observation I.

M^{lle} F... Elisabeth, âgée de 13 ans, entre dans le service de médecine à l'hôpital Rothschild pour hémorragies utérines très abondantes, le 31 octobre 1940.

Premières règles à l'âge de 10 ans 1/2, d'emblée très abondantes et durent pendant sept jours, sang rouge sans caillots, quelques douleurs pendant les premiers jours.

Deuxièmes règles, aussi abondantes, durèrent neuf jours ; puis arrêt complet des menstruations pendant deux mois.

Puis reprise des règles qui réapparaissent avec la même intensité et qui, en plus, vont se prolonger indéfiniment avec quelques courtes intermittences. En décembre 1938, après un arrêt de quelques jours, très forte hémorragie, soignée par des injections d'insuline ; arrêt pendant trois

mois à la suite de ce traitement. Nouvelle reprise des hémorragies, contre lesquelles l'insuline agit de plus en plus faiblement. En juin 1940, est obligée de rentrer à l'hôpital vu que les piqûres d'insuline restent absolument sans effet.

Antécédents personnels : vomissements prolongés et hémorragies intestinales à l'âge de six semaines et à sept mois (?). Depuis toujours troubles digestifs, vomit facilement.

Frère de 15 ans, bien portant. Père souffrant, « avait toujours été soigné », mère bien portante.

A l'examen de cet enfant, mal développée pour son âge, chétive, on est d'emblée frappé par une conformation spéciale et caractéristique du crâne, la rareté des cheveux, la forme du palais, des canines. Le B.-W. est négatif.

Examen gynécologique : développement considérable des organes génitaux externes, utérus dévié à gauche mais normal, hymen intact.

Examen général : courbe thermique normale, pouls régulier, T. A. : 11/5. Formule sanguine :

G. R.	2.870.000
G. B.	11.000
Hémoglobine.....	60 %
Valeur globulaire.....	1

Biopsie endométriale par aspiration (D^r PALMER, 10/1/41) :

Muqueuse utérine : état folliculaire, chorion très cellulaire, nombreuses invaginations intra-tubaires.

Depuis son entrée dans le Service, la malade a eu une transfusion sanguine de 300 cc. de sang de femme non gestante ; par la suite un arrêt de quelques jours. Série de 10 injections d'hormoflavéine.

La malade qui avait quitté l'hôpital le 20 novembre, rentre d'urgence pour une nouvelle hémorragie massive le 6 janvier 1941 : elle perdait par ailleurs sans interruption depuis 10 jours.

Le jour de son entrée, première injection intra-veineuse de 1 cgr. de cyanure de mercure, aucune réaction. Le lendemain, après la seconde injection, recrudescence très nette des pertes et légère ascension thermique. Puis, au cours du reste de la série jusqu'à 12 cgr., légère diminution des hémorragies, sans toutefois qu'on eusse un seul instant l'impression d'une action nette et stable.

Pour des raisons personnelles, la malade est obligée de quitter le Service. Paris et la région occupée de la France ; nous l'avons ainsi complètement perdue de vue. Mais, répétons-le, nous sommes restés très sceptiques quant aux résultats du traitement mercuriel institué.

Observation II (D^r MARCEL qui a bien voulu nous la confier).

M^{me} L. C..., 42 ans, présente depuis le 26 novembre 1940 des métrorragies importantes, apparues après un retard de 10 jours de ses règles. Celles-ci avaient été parfaitement normales jusque-là (durée six jours, sans douleurs, sans caillots), la malade n'avait jamais perdu entre ses règles ; quelques pertes blanches sans importance. Une fille bien portante de 23 ans.

En mai 1940, après un traitement par le repos, par les injections chaudes qui n'eurent aucun effet sur les métrorragies, la malade consulte à Broca (D^r PALMER) qui ne lui trouve aucune cause locale apparente, fait pratiquer un radio-lipiodol qui est négatif : par contre le B.-W. se montre +++.

Une série de dix injections de Bivatos est immédiatement commencée ; *arrêt net des métrorragies au 5^e jour du traitement.*

Du 28 octobre au 13 décembre : une série de dix injections de Quinby. Les règles de novembre ont été normales : les règles de décembre apparaissent avec un retard de dix jours et se continuent sans interruption depuis, ceci malgré la continuation régulière du traitement bismuthique.

La malade est vue par le D^r MARCEL : celui-ci devant la résistance des hémorragies au traitement qui, auparavant, les avait parfaitement arrêtées commence une série au cyanure de mercure. Les injections furent pratiquées régulièrement en raison de un centigramme par jour. Pendant tout ce traitement, *aucune modification dans la quantité ou l'aspect des métrorragies* qui, au contraire, paraissent s'accroître encore, au point que son médecin est obligé de supprimer le CyHg dont l'effet avait été nul.

Le 24 janvier 1941, il institue un traitement au propionate de testostérone, *arrêt des hémorragies dans la journée.*

En résumé : malade indiscutablement syphilitique, présente des métrorragies importantes qui cèdent admirablement à un premier traitement bismuthique. Cinq mois après, en pleine série de bismuth, reprise très intense des métrorragies. On tente de suite le traitement par le cyanure de mercure qui reste complètement inactif. Par contre, excellent résultat avec *arrêt immédiat* des hémorragies par le propionate de testostérone. Nous ignorons si le résultat a été définitif.

IV

ACTION DU CYANURE DE MERCURE
DANS LES ÉTATS MÉNORRAGIQUES



ACTION DU CYANURE DE MERCURE DANS LES ÉTATS MÉNORRAGIQUES

Voici les trois observations qui constituent la base de cette étude et que nous devons à notre camarade A. ZWILLINGER, interne des Hôpitaux de Paris.

Observations III, IV, et V.

Observation III. — Service du D^r LEVEUF, Pavillon Bouilly, Hôpital Cochin.

M^{lle} H. D... entre dans le Service le 19 février 1929 pour métrorragies graves. Agée de 16 ans 1/2, elle a été réglée à 14 ans. Les premières règles très peu abondantes ont été d'emblée très irrégulières, survenant avec des retards, s'arrêtant un jour, recommençant le lendemain ou le surlendemain, duraient en moyenne 5-6 jours.

Depuis un an, tout en gardant la même irrégularité dans leur durée d'apparition, les règles une fois installées ne s'arrêtent plus et gagnent en abondance ; peu à peu elles se prolongent durant 8-10 jours, puis 15 jours, enfin finissent par devenir, depuis deux mois environ, presque continues : sang rouge, avec caillots, éliminé sans interruption aussi bien pendant la station debout qu'au repos.

Actuellement (20 fév. 1929), malade très pâle, fatiguée, perd sans interruption depuis deux jours malgré le repos au lit et la glace. Ses extrémités sont froides, les muqueuses décolorées, le poulx très mou à 120, la T. A. : 11 × 7 (au Vaquez).

Rien à l'examen abdominal : T. V. : ne montre rien d'anormal.

Dans les antécédents de la malade, en dehors d'une fièvre typhoïde à l'âge de huit ans, aucune autre maladie. Deux sœurs bien portantes : père et mère en vie et bien portants.

<i>Examen du sang :</i>		<i>Examen des urines :</i>	
Leucocytose	6.200	pas d'albumine	
G. R.	2.730.000	pas de sucre	
Plaquettes	140.000		
Temps de saignement		2'50"	
Temps de coagulation.....		8'30"	
B.-W. Hecht.....		—	

En somme, chez cette jeune fille, métrorragies incoercibles, continues malgré le repos, la glace, de la médication hémostatique banale (sérum, arrhémapectine, anthema, hémostyl) commencée en ville et continuée dans le Service. Sur le conseil de notre maître le Dr LEVEUF, qui l'avait lui-même pratiquée dans le Service du Professeur DELBET, on institue, malgré l'absence de tout stigmate clinique de spécificité, de toute réaction humorale syphilitique et une formule sanguine absolument normale, un traitement au cyanure de Hg (dix injections I-V à 1 cgr.). La première injection intra-veineuse est pratiquée par nous le 22 février à 11 h. 30 du matin. A 18 h. (*c'est-à-dire 6 h. 1/2 après l'injection*) l'hémorragie diminue pour s'arrêter *complètement* (pour la première fois depuis deux mois) dans la nuit. Le lendemain, la malade plus colorée, a bien reposé, se sent plus forte ; on continue néanmoins le sérum et l'injection quotidiennes de CyHg jusqu'à la fin de la série de dix injections.

Pendant tout ce temps aucune reprise de l'hémorragie. bien que la malade se lève, est finalement toute la journée debout, elle quitte ainsi le Service le 4 mars 1929.

La malade a été revue deux fois à un mois d'intervalle : le premier mois aucune hémorragie même pas à la date normale de ses règles. Le mois suivant règles un peu moins abondantes, mais d'une durée de quatre jours et se terminant plus nettement qu'au moment où « elle était encore bien réglée ». Pas une goutte de sang dans l'intervalle des règles.

Observation IV. — Service du Dr ROUX-BERGER.
Salle Richard-Wallace. Hôpital Tenon.

M^{lle} D. T..., âgée de 15 ans, est passée d'urgence dans notre Service dans l'après-midi du 3 juin 1933. Elle avait jusque-là été hospitalisée dans le Service de médecine générale du Dr MAY qui nous l'envoie actuellement avec le diagnostic : métrorragies graves incoercibles, d'apparence essentielles chez une jeune fille, justiciable d'une splénectomie urgente.

L'aspect de la jeune fille est effectivement des plus alarmants : d'une pâleur cirreuse, presque verdâtre, inerte, réagissant très faiblement, répond d'une voix éteinte, hachée, se plaint d'une lassitude extrême, de-

mande à boire, son pouls presque imperceptible autour de 120-130. La T. A. effondrée dans sa Max. comme Min. : 8-5 ou 4 (au Vaquez).

La petite malade est une protégée de la panseuse du Service M^{me} THÉRAUD par l'intermédiaire de laquelle nous pûmes toucher les parents et reconstituer exactement l'histoire de sa maladie.

L'enfant toujours parfaitement bien portante n'avait été réglée qu'assez tard — nous disent ses parents — au début seulement de sa quinzième année. Le premier mois : règles absolument normales : non douloureuses, moyennement abondantes, durent 3 jours, début et terminaison absolument nets.

Le deuxième mois, même aspect, quoique déjà la fin est moins nette : quelques pertes rouges continuent en effet les règles au delà des 3 jours considérés jusque-là comme normaux. On ne leur accorda par ailleurs aucune importance, elles s'arrêtèrent d'elles-mêmes, le huitième-neuvième jour.

Les mois suivants cependant tout change : débutant d'emblée avec une abondance inusitée, formées de sang rouge avec gros caillots, les règles ne s'arrêtent pratiquement pas plus de quelques heures : les pertes recommencent aussitôt surtout dès que l'enfant se lève avec la même abondance et durent les trois semaines suivantes : Puis au moment du début des règles suivantes, nouvelle hémorragie massive continuée de même par des pertes rouges, persistantes, continues, augmentant au moment où la jeune fille se lève, ne cessant nullement lorsqu'elle est au repos.

Soignée chez elle par plusieurs médecins par la glace, le repos, des piqûres, des transfusions sanguines qui ne donnèrent aucun résultat, en désespoir de voir une amélioration et dans la terreur devant la date des prochaines règles qui avançait, les parents amènent l'enfant à l'hôpital dans le Service du D^r MAY. Un volumineux dossier accompagnait la malade d'après lequel nous pûmes reconstituer l'évolution, les examens et la thérapeutique instituée depuis son arrivée à Tenon.

Les hémorragies qui avaient diminué d'intensité les premiers jours après l'hospitalisation de l'enfant ont repris avec une extrême violence le lendemain du jour désigné par les parents comme étant celui du début des règles normales : pertes rouges très abondantes avec volumineux caillots. En même temps l'aspect général de l'enfant déjà peu brillant à son arrivée flanche et s'aggrave rapidement d'une façon inquiétante : la pâleur est extrême, la lassitude intense, le pouls devient presque incomptable autour de 130, la T. A. s'effondre. On pratique alors d'urgence une première transfusion sanguine de 300 cc. suivie dans la nuit d'une autre de 200 cc. le lendemain d'une 3^e transfusion de 250 cc.

Les hémorragies ont à ce moment un peu diminué sans cependant s'arrêter complètement, l'état général n'a pas sensiblement changé mais l'enfant est plus chaud.

On peut alors pratiquer toute une série d'examens séro et hématologiques complets.

Formule sanguine :

G. R.	1.750.000
G. B.	4.680
Leucocytose neutrophile.....	—
Eosinophilie	4 %
Taux d'hémoglobine.....	85 %
Valeur globulaire.....	1,45
Temps de coagulation	9'30.
Temps de saignement.....	4'

Réaction de B.-W. : —

Réaction de Hecht : —

Réaction de Meinicke : —

Réaction d'Aschheim-Zondeck (pour l'élimination d'un F. C.) : —

Examen des urines :

pas d'albumine ;
 pas de pigments biliaires ;
 pas de sels biliaires ;
 pas de sucre.

En somme, rien d'anormal au point de vue hématologique (G. R. + anémie) ou sérologique. L'examen clinique ne montre, lui non plus, aucun symptôme anormal ou particulier : pas de signes cliniques de R. M. Aucun stigmate de syphilis ou d'hérédosyphilis.

Et cependant le lendemain (3^e jour d'hospitalisation de l'enfant) nouvelle reprise de l'hémorragie, aggravation considérable de l'état général malgré le sérum, malgré une nouvelle transfusion sanguine. L'enfant est passé d'urgence dans l'après-midi en chirurgie en vue d'une intervention urgente : éventuellement une splénectomie.

La malade est vue par M. ROUX-BERGER, le matin du 4 juin, d'emblée devant l'état général plus que précaire de l'enfant dont le pouls est imprenable, la T. A. extrêmement basse — devant une formule sanguine qui, malgré les deux dernières transfusions, ne dépasse pas maintenant 1.500.000 G. R. — on écarte toute possibilité d'un acte chirurgical immédiat. D'autre part, toutes les médications hémostatiques et glandulaires, sous toutes les formes et en quantités massives avaient déjà été essayées soit en ville, soit en médecine avec les résultats que l'on sait ; c'est alors que, nous rappelant notre cas presque identique de Cochin, nous proposons le traitement, empirique, il est vrai, en absence de tout signe clinique ou hématologique de spécificité, au CyHg et pratiquâmes, avec la

permission de notre maître ROUX-BERGER, la première injection intra-veineuse au cours de la même matinée, c'est-à-dire vers 10 h.

Le soir à 18 h., au moment de la contre-visite, *l'hémorragie avait cessé*. L'enfant avait reçu à la fin de la matinée 500 cc. de sérum physiologique intra-veineux, avait eu une transfusion de 250 cc. à 14 h. Aussitôt après on constate qu'elle perdait bien moins, ayant à peine coloré sa garniture posée depuis 13 h., enfin plus aucune perte depuis 17 h. environ (*c'est-à-dire dans les 7-8 heures après l'injection du HgCy*).

Le lendemain, après une nuit très calme, l'enfant est méconnaissable, gaie, souriante, assise dans son lit, elle nous montre une garniture immaculée. On lui supprimera désormais les transfusions tout en maintenant le sérum physiologique sous-cutané et on continue le CyHg qui est admirablement supporté jusqu'à la série de douze injections. Guérie, elle quitte sur ses jambes le Service exactement quinze jours après son arrivée.

Nous avons revu notre petite malade les deux mois suivants et avons depuis régulièrement eu de ses nouvelles par les soins de M^{me} THÉRAUD : les règles qui n'étaient pas reparues le 1^{er} mois, sont revenues le mois suivant d'une façon *absolument normale*, aussi normales qu'elles avaient été tout à leur début. Cet état se maintint pendant les huit mois suivants de notre séjour à Tenon. L'enfant se développait parfaitement, était devenue une belle jeune fille.

.....

Nous recevons dernièrement (mars 1941) une lettre de M^{me} THÉRAUD nous racontant que la jeune fille qui n'avait plus jamais accusé le moindre trouble de ses règles, s'est mariée et est devenue récemment la mère d'un superbe bébé.

Observation V. — Service du Dr MADIER, Salle Reclus, Hôp. Laennec.

M^{lle} J. G... entre le 12 mai 1940 pour « se faire enlever l'ovaire gauche ». C'est en effet une malade bien connue dans le Service où elle avait déjà été hospitalisée et opérée du temps du Professeur Ag. LARDENNOIS.

Agée actuellement de 19 ans, elle avait été réglée normalement de 13 à 16 ans : règles durant trois jours, sans douleurs, pertes peu abondantes. Puis en décembre 1937, début des troubles par une grosse hémorragie survenue au moment des règles : hémorragie abondante de sang rouge sans caillots, durant au delà de la durée habituelle des règles et persistant pendant plus d'un mois, malgré le traitement institué par le médecin de ville : calcium et hémostatiques. Enfin, arrêt temporaire des hémorragies qui s'arrêtent complètement pendant 16 jours permettant à la malade de travailler de nouveau, mais qui recommencent d'une façon moins intense

et plus irrégulière : tous les 3-4 jours environ. Même résultat nul du traitement calcique et hémostatique institué et continué régulièrement.

Cet état persiste et continue à anémier la malade qui, finalement, arrête son travail et est hospitalisée à Saint-Antoine en juillet 1938 ; là, on lui parla de la possibilité d'une fausse couche, on lui pratiqua un curettage utérin, plusieurs transfusions et du sérum en grosse quantité. Arrêt des troubles pendant deux mois puis les hémorragies reprennent exactement comme avant.

La malade est hospitalisée à Laënnec en octobre 1938 : M. LARDENNOIS l'opère, lui trouve une rétroversion qu'il redresse et lui pratique l'ovariectomie du côté droit : arrêt des hémorragies pendant un certain temps, puis 3 semaines après l'opération, violente hémorragie nécessitant de nouveau : transfusions, hémostatiques et sérum. Elle quitte l'hôpital, rentre chez elle où elle continue le repos. Reste relativement tranquille pendant un mois puis recommence petit à petit à perdre de nouveau très irrégulièrement, mais d'une façon aussi tenace aussi persistante qu'avant l'opération. Elle continue à être suivie à la consultation externe de Laënnec où on lui a pratiqué de nombreux examens de laboratoire et comme traitement, entre autres, de nombreuses séries d'extraits de glandes ovariennes, mammaires, thyroïdiennes à des taux considérables : aucun résultat, les pertes continuent à peine espacées par un jour ou deux d'intervalle.

En avril 1940, elle perd tellement et atteint un tel degré d'anémie et de faiblesse qu'elle est obligée de s'aliter complètement et de se faire soigner chez elle par du calcium et du freinovex. Sous l'influence de ce repos, arrêt momentané des hémorragies, règles normales pendant quelques mois ; elle met tout sur le compte du nouveau traitement qu'elle continue scrupuleusement, cependant dès qu'elle se lève tout recommence.

En mai 1940, ayant perdu tout espoir de voir une amélioration survenir, elle entre à Laënnec où elle avait été opérée la première fois pour subir ce qu'on lui avait suggéré comme seul moyen infaillible : la castration par ovariectomie du côté gauche.

A son entrée dans le Service, on s'est d'emblée frappé par un aspect très voisin de celui des cataclysmes hémorragiques au cours de la grossesse ectopique : malade d'une pâleur de cire, aux muqueuses complètement décolorées, aux extrémités et nez froids, extrêmement lasse, parlant à peine et d'une voix faible. Son poulx est petit, misérable, traduisant une T. A. dont la maxima dépasse à peine 9 (au Vaquez), la numération globulaire montre une anémie à 1.800.000. Elle perdait à son arrivée dans le Service sans interruption depuis une semaine : pertes de sang rouge très pâle, sans caillots, remplissant 2-3 serviettes par jour.

Ce tableau, nous le connaissions déjà très bien, aussi ne fûmes-nous pas autrement surpris de ne rien trouver d'anormal à l'examen général et gynécologique complet et de constater aussi bien dans le volumineux

dossier qui accompagnait la malade que, dans les examens de laboratoire pratiqués dans le Service, que la formule sanguine était en dehors de l'anémie considérable très voisin de la normale, qu'il y avait quelques troubles très légers de la crase sanguine (temps de coagulation : 8' 30'', temps de saignement : 3 min. 3/4) ; une légère thrombopénie de 183.000 et un signe de lacet faiblement positif ; enfin au point de vue sérologique, le B.-W., le Hecht et le Meinicke étaient absolument négatifs.

C'est dans le même esprit que nous proposâmes alors à notre Maître, le Dr J. MADIÉ, l'institution du traitement au CyHg en le prévenant de ce qui devait arriver si les choses suivaient l'évolution que nous avions déjà vue et que là encore, nous espérions fermement.

La première injection (CyHg : 1 cgr. intra-veineux) fut pratiquée dans la matinée même du 12 mai ; nous avouons avoir été un peu inquiets de voir à la contre-visite quelques taches de sang salissant encore les garnitures de la jeune fille. La seconde injection fut pratiquée le matin suivant : déjà les pertes avaient considérablement diminué pendant la nuit pour s'arrêter finalement *totale*ment dans l'après-midi du 2^e jour après le début du traitement (exactement 36 heures après la première injection). On termina chez elle également la série de 12 injections.

Nous avons régulièrement revu notre malade durant l'année de guerre 1940. Elle venait pleine de fidélité et de reconnaissance nous voir tous les mois à la date présumée de ses règles. Elle n'avait plus rien « vu » pendant les deux premiers mois après sa sortie de l'hôpital, puis vers le début des mois suivants pendant 1-2 jours, quelques taches de sang salissant une serviette par jour ; enfin, son état général est parfait, elle est pratiquement méconnaissable, tellement son aspect actuel est florissant, elle n'a plus jamais vu une seule goutte de sang dans l'intervalle de ses règles.

Nous-même nous avons revu cette jeune fille durant toute l'année 1940 et les six premiers mois de 1941 : son état se maintient parfait, elle travaille et n'a plus jamais eu des ennuis du côté de ses règles. Celles-ci sont actuellement (juin 1941) normales quantitativement, apparaissent régulièrement et durent 4-5 jours.

Nous avons profité d'une des visites de la jeune malade pour lui faire pratiquer par le Dr PALMER (Hôp. Broca) une biopsie de l'endomètre en période pré-menstruelle : celle-ci montra *un endomètre en état folliculaire avec œdème marqué du chorion ; pas de glycogène.*

En résumé : il s'agit dans ces trois cas de jeunes filles à la puberté, amenées pour des hémorragies utérines graves et incoercibles, dans des services de chirurgie, en vue d'une thérapeutique d'urgence. Les trois présentaient depuis plusieurs mois

déjà des ménorragies importantes, contre lesquelles tous les traitements médicaux habituels s'avérèrent impuissants. Chez une, en désespoir de cause, une intervention chirurgicale mutilante avait déjà été pratiquée. Les trois cédèrent d'une façon identique et remarquable après *une ou deux* injections de cyanure de mercure. Cette action se montra par la suite non seulement *suffisante*, mais apparemment jusqu'à ce jour, *définitive*.

Etude analytique des circonstances d'action du cyanure de mercure.

Il va de soi, qu'en présence de résultats thérapeutiques aussi admirables et répétés, d'un médicament qu'au début on n'avait institué que véritablement « en désespoir de cause », on se soit posé la brûlante question du mode d'action, de l'interprétation des effets surprenants du médicament. Il est évident aussi, que la question de la *syphilis acquise* et surtout *héréditaire* a été la première envisagée pour solutionner le problème. Et ceci d'autant plus qu'au point de départ de la mise en œuvre de cette thérapeutique se trouvait la notion d'une forte probabilité de l'hérédo-spécificité.

Or, l'étude très poussée des circonstances étiologiques du terrain et surtout du mode d'action même du cyanure de mercure nous autorisent, croyons-nous, de pouvoir aujourd'hui défendre la quasi-certitude qu'il *ne s'agit pas d'une action sur un trouble d'origine syphilitique*.

Les preuves que nous invoquons sont nombreuses et de tous les ordres :

a) Cliniquement, *la rapidité d'action du $CyHg$* , allant dans ces cas de *six à trente-six heures* après la première injection intra-veineuse.

Or, il s'agissait là de ménorragies qui traînaient, avec la même intensité, depuis des mois, voire des années : elles avaient résisté à toutes les thérapeutiques courantes qui leur furent opposées, médicales aussi bien que chirurgicales. Tous ces traitements avaient été effectués sous contrôle direct de médecins, de services ou de consultations d'hôpitaux parisiens. Une seule, ou au maximum deux injections de cyanure de mercure, les ont arrêtées en quelques heures.

b) *La quantité minime du médicament.* — En effet, le blocage absolu des hémorragies fut obtenu à la suite du *premier*, ou au maximum, du *second centigramme* de CyHg injectés par voie intra-veineuse.

Nous ne connaissons pas un seul accident de la syphilis acquise et surtout *héréditaire*, dont la résistance habituelle au traitement est connue, pouvant réagir de cette façon immédiate, sous l'influence d'un médicament spécifique, quel qu'il soit et quelle que soit son mode d'application. D'autre part, comme nous l'avons relevé dans les deux observations ayant concerné des syphilitiques certaines ou très probables, comme il ressort par ailleurs du travail de KREIS, dans tous les cas où le traitement spécifique fut institué à bon escient, il fallait instituer non une série, mais des traitements dépassant *un, trois, douze ans*, même en utilisant le cyanure de Hg, pour obtenir une amélioration plus ou moins stable.

c) *La durée de l'effet thérapeutique.* — Nous avons acquis avec surprise, nous avons systématiquement continué l'application d'une *seule série* de cyanure de mercure dans les états ménorragiques graves mentionnés.

Les suites, qui dans nos trois cas s'échelonnent sur des années, nous ont prouvé que ces malades n'ont plus jamais nécessité la reprise du traitement, que leur état génital aussi bien que général s'est maintenu parfait et que même une d'entre elles (obs. IV) put, dans des conditions parfaites, mettre au monde un enfant bien portant.

Comme ces données nous éloignent de la classique notion du traitement d'entretien indispensable pour consolider les effets d'une thérapie anti-syphilitique !

d) *L'absence clinique et sérologique* de tout stigmate de syphilis acquise ou héréditaire chez nos trois malades. L'examen clinique le plus poussé des malades et de leurs collatéraux, les épreuves sérologiques les plus sensibles (Bordet-Wassermann, Hecht, Meinicke, Kahn) se sont révélés, à de multiples reprises, négatives. Nous n'ignorons pas le peu de fidélité de ces tests, surtout dans la spécificité héréditaire ; nous les trouvons par contre remplacés par des stigmates cliniques nets chez certaines malades de KREIS, comme chez la jeune fille de notre observation I.

e) *Histologiquement*, nous avons vu les résultats du curetage biopsique considérés par les auteurs modernes comme caractéristiques dans les cas de la syphilis héréditaire. Rappelons seulement l'insuffisance du tissu collagène intercellulaire, périglandulaire et péri-vasculaire de la muqueuse utérine (KREIS). Or, nous n'avons pas trouvé des aspects semblables sur aucune de nos coupes histologiques : il est vrai qu'ils manquaient également chez cette petite (obs. I) qui portait par ailleurs les stigmates cliniques les plus évidents de l'hérédospecificité.

f) Enfin, du point de vue *biologique*, nous n'avons observé pendant tout le cours du traitement chez nos trois malades principales, de phénomène semblable à celui de *la réactivation de Herxheimer* : par contre, chez cette jeune fille considérée par nous comme hérédosyphilitique certaine, les deux premières injections de cyanure furent accompagnées d'une recrudescence très nette des hémorragies qui arrivèrent même à atteindre un degré inquiétant (obs. I).

Par conséquent, après ce que nous venons d'exposer, *sommes-nous autorisés à attribuer à ces trois cas une étiologie syphilitique pour la seule raison d'avoir réagi au Cyanure de mercure ?*

En réalité, l'emploi des préparations mercurielles dans les hémorragies utérines chez les syphilitiques est un fait connu depuis de longues années. Tous les auteurs modernes sont d'accord sur ce point.

Plus particulièrement, le cyanure de mercure a groupé de nombreux partisans, tant en France où DOUAY, BROcq, SIREDEY l'emploient avec succès, qu'à l'étranger. En Amérique latine, NICHOLSON (Buenos-Aires) affirme « qu'il est arrivé à appliquer systématiquement des traitements mercuriels dans les hémorragies utérines de cause ignorée et ce n'est qu'après avoir obtenu ainsi une amélioration rapide et franche, qu'il associe une opothérapie convenable ». Et il souligne que pendant toute la durée du traitement mercuriel, il s'abstient d'une façon absolue à tout autre action thérapeutique pour justifier la conclusion de devoir ses succès seulement et uniquement à la préparation mercurielle.

Pour conclure, *vue la remarquable action du cyanuré de mercure sur des troubles non étiquetés syphilitiques, quel est son mode d'action ? ou, en d'autres termes, existe-t-il des états ménorragiques de l'adolescence non-syphilitiques et susceptibles d'être jugulés par les injections intra-veineuses de cyanure de mercure ?*

Nous essayerons dans un chapitre prochain, d'apporter quelques suggestions capables peut-être, un jour, de contribuer à la solution de ces divers problèmes.

ÉTUDE COMPARÉE
DE CERTAINES MÉNORRAGIES
DE L'ADOLESCENCE
ET QUELQUES ASPECTS
DE L'ANAPHYLAXIE

ÉTUDE COMPARÉE DE CERTAINES MÉNORRAGIES DE L'ADOLESCENCE ET QUELQUES ASPECTS DE L'ANAPHYLAXIE

En étudiant les divers et multiples moyens thérapeutiques mis en œuvre pour tarir certains états ménorragiques dits « essentiels » de l'adolescence, rebelles à tout traitement, nous avons été frappés de remarquer que ceux capables de produire un blocage plus ou moins durable de ces hémorragies étaient, dans leur ensemble, justement les mêmes que les moyens thérapeutiques utilisés pour combattre des affections dans lesquelles l'anaphylaxie est sensée de jouer un certain rôle. En d'autres termes des agents capables de modifier l'état de la sensibilité de l'organisme.

En voici quelques exemples : les transfusions sanguines, l'auto et l'hétéro-hémothérapie, les divers sérums, frais, gélatinés, peptonés ou citratés, des médicaments genre chlorure de calcium, citrate de soude, chlorure de magnésium, enfin, certains moyens physiques susceptibles de déclencher l'action d'un élément désensibilisant : rayons X ou ultra-violets sur la rate, le foie, la moelle osseuse.

Quant au mode d'action de ces divers éléments, on l'a toujours interprété en tant que cas à part et souvent d'une façon essentiellement dissemblable même pour un agent déterminé. Ne citons que les discussions autour de la sérothérapie sous toutes ses formes. Or, nous avons cru pouvoir les réunir par un grand caractère commun, *celui d'être capables d'agir en modifiant l'état humoral de l'organisme.*

Le problème qui se posait alors à notre esprit fut de savoir s'il n'existait pas à la base de certains états ménorragiques de

l'adolescence un phénomène d'ordre anaphylactique jouant un rôle plus ou moins important dans leur détermination.

Peut-on admettre que l'utérus d'une femme préalablement sensibilisée et soumise à l'action du même antigène sensibilisant soit capable de répondre par des manifestations hémorragiques, sous la seule influence du phénomène anaphylactique déclenché ? Deuxièmement, y a-t-il des hémorragies utérines pathologiques susceptibles d'être jugulées par un agent non spécifique dont la seule action est une action désensibilisante ?

(Nous nous garderons bien de prendre, pour l'instant, position devant ces importantes questions. Toutefois, étant donné que, pour nous, la question est d'ordre purement hormonal, il nous faille *à priori* pouvoir prouver dans l'élément hormonal la *possibilité d'une action sensibilisante*. Et ceci devient encore plus délicat si nous considérons que *dans des conditions normales*, une hormone est en principe incapable de sensibiliser son propre organisme, même si dans sa composition rentrent des vrais complexes protéiniques.)

Une fois ces points élucidés, il nous sera possible d'essayer d'établir, autant que les circonstances le permettent, un rapprochement entre quelques aspects spéciaux à certains états ménorragiques, d'une part, et de souligner, d'autre part, quelques caractères particuliers que présente le mécanisme si complexe de l'anaphylaxie.

I. — Preuve expérimentale.

Bref rappel sur l'anaphylaxie.

« Si l'on injecte à un animal une dose non toxique d'une substance qui possède des qualités d'antigène, et si quelque temps après on lui pratique une seconde injection également non toxique du même produit, celle-ci détermine chez l'animal de graves phénomènes d'intoxication qui peuvent aller jusqu'à la mort. Et ceci bien que la dose totale injectée en deux temps n'eût été capable de produire ce phénomène, même si on l'avait administrée en une seule fois » (NOVOA SANTOS).

« Ainsi, cet état particulier dans lequel reste l'organisme à la suite d'une première injection de la matière antigénique, état de sensibilité qui se révèle par des phénomènes toxiques à la suite d'une deuxième injection non toxique du même antigène, est désigné par Ch. RICHEL du nom « d'anaphylaxie ». La première injection d'antigène s'appelle *préparante ou sensibilisante*, la seconde injection qui déclenche le choc : injection *déchaînante* ».

D'autre part, certains expérimentateurs ont pu provoquer chez l'animal sensibilisé des réactions anaphylactiques *locales* au niveau des muqueuses en badigeonnant leur surface avec l'antigène sensibilisateur. Ainsi, BUISSON, FRIEDBERGER, MITTA, SCHLECHT ont insufflé du sérum sanguin dans les arborisations bronchiques d'animaux préparés, et provoqué l'éclosion de lésions inflammatoires et nécrotiques.

Dans le même ordre d'idées, DALE, en irriguant avec du sérum de cheval un utérus isolé de cobaye sensibilisé, a pu démontrer que celui-ci (l'utérus) réagit en se contractant énergiquement. Par contre, l'emploi de la solution de Ringer ou du sérum de bœuf, ne modifie en rien les faibles contractions rythmiques que cet organe présente normalement.

Bien plus significatives encore est, pour nous, l'expérience de BOUCHÉ et HUSTIN (1922). Ayant observé que le choc anaphylactique local s'accompagne parfois d'hémorragies tissulaires, ces auteurs se sont demandés si l'utérus d'une femme sensibilisée ne répondrait pas, en dehors de la période menstruelle, par un écoulement sanguin à l'injection dans la cavité utérine de l'antigène sensibilisant. Pour mettre en pratique ce projet, voici la

technique employée et dont le résultat positif a été obtenu d'une façon aussi élégante qu'incontestable :

A une femme dont les règles étaient normales, et qui avait été sensibilisée auparavant dans un but thérapeutique par une injection sous-cutanée de 3-5 cc. de sérum de cheval, on introduisit quelques jours après, à l'aide d'une seringue de Braun, 1-2 cc. de sérum de cheval dans la cavité utérine. L'injection a été pratiquée très lentement afin qu'aucune trace du liquide ne gagne les trompes et que l'antigène demeure un certain temps au contact des parois utérines avant de s'écouler au dehors.

Les effets obtenus, rigoureusement contrôlés depuis par les mêmes et aussi par d'autres expérimentateurs, sont les suivants : au cours de la première journée, après 4-5 heures dépourvues de toute réaction, seuls quelques symptômes subjectifs : pesanteur dans le bas-ventre et les lombes, coliques, nausées. Par contre, le 2^e ou 3^e jour, du sang, souvent précédé d'une leucorrhée, apparaît à la vulve. Ce sang présentait tous les caractères du sang menstruel mais a pu aussi contenir *des caillots* dans un certain nombre de cas.

La période de latence, c'est-à-dire le temps qui s'écoule entre l'injection intra-utérine et l'apparition de l'écoulement sanguin varie de 5 heures à 3-4 jours ; la durée de l'écoulement sanguin est variable et oscille entre 12 heures et 6 jours. *Elle est plus longue si l'injection a été pratiquée pendant la période pré-menstruelle que si l'on intervient pendant les périodes inter et post-menstruelles.*

Quant à l'influence de l'hémorragie provoquée sur le moment d'apparition des menstruations spontanées, elle est différente suivant la période où le choc anaphylactique a été provoqué, s'il survient pendant les périodes post et inter-menstruelles le rythme menstruel n'est pas rompu, par contre si le choc a été provoqué pendant la phase pré-menstruelle : *« la menstruation artificielle remplace la menstruation normale qui paraît avancée et qui, au moment des époques ultérieures, se règle d'après l'écoulement provoqué. »*

Ainsi, il est démontré que grâce à la sensibilisation préalable de l'utérus, celui-ci est capable de répondre par des hémorragies à l'action déclanchante de l'antigène sensibilisant connu : *l'action antigénique a remplacé l'excitation hormonale ovarienne normale.*

Plus encore, BOUCHÉ et HUSTIN poursuivant leur expérience ont montré que si, pendant cette menstruation provoquée, on pratique une injection sous-cutanée de sérum, celle-ci provoque une réaction locale au niveau du point injecté et que pendant le maximum d'intensité de cette réaction l'hémorragie utérine s'arrête. Jamais, ajoutent-ils, les règles normales ne se sont arrêtées ou ont été diminuées sous l'influence des injections de sérum.

En somme : on peut conclure qu'une muqueuse utérine sensibilisée a acquis une propriété réceptrice nouvelle et différente de la réceptivité normale. Et qu'un phénomène hémorragique dépendant de la première peut être jugulé par les moyens désensibilisateurs qui n'ont par ailleurs aucune action sur les règles normales.

En dehors de l'interprétation théorique donnée à leur expérience, interprétation qui va jusqu'à considérer les règles normales dépendantes d'un phénomène *d'ordre anaphylactique*, et des conclusions thérapeutiques qu'ils en tirent pour les aménorrhées et contre certaines hémorragies utérines d'origine infectieuse, nous la considérons surtout et avant tout comme un élément capital *de distinction entre les règles normales et certaines hémorragies utérines pathologiques.*

Par conséquent, comme il est pratiquement difficile et souvent impossible de déterminer l'agent sensibilisant responsable d'une hémorragie utérine pathologique donnée, on pourra en tout cas en établir la nature anaphylactique si on arrive à la preuve formelle qu'elle est susceptible d'être jugulée par l'action d'un agent désensibilisateur, non spécifique ou indifférent.

Ce que nous nous proposons de faire dans la partie suivante.

II. — Preuves pathologiques.

Ce qui ressort des expériences précédentes et ce que BOUCHÉ et JUSTIN ont voulu transposer sur un plan thérapeutique, serait la possibilité d'annuler les effets nocifs dus à une sensibilisation spéciale par un facteur inconnu, par l'action contrôlable d'un élément désensibilisant connu, non spécifique, inoffensif.

C'est exactement aussi ce que nous voulons illustrer par les quelques exemples suivants : mais, tout d'abord, nous tenons à souligner que nous avons éliminé d'emblée de cette étude, *toutes les hémorragies utérines de cause infectieuse locale*. Ceci pour éviter la confusion d'une action anti-microbienne, avec celle du domaine simplement anaphylactique.

a) *Les sérums* ont été utilisés depuis le début de l'action thérapeutique contre les ménorragies, en particulier celles soupçonnées d'origine hémogénique. P.-E. WEIL (1912) conseille le traitement sérique en injections de 10-20 cm³ pour les cas sérieux de ces hémorragies, vue « la possibilité des accidents sériques ». M. BORDEAUX (Th. de Paris, 1919-1920) utilise dans onze cas le sérum frais de cheval ou, en son absence, le sérum anti-diphtérique, avec plein succès.

D'autres types de préparations sériques ont été depuis utilisées : DALCHE, HARTMANN, SIREDEY, NOBÉCOURT, LAURENCE et autres ont employé avec quelques succès et en dehors des cas attribuables à une hémogénie les sérums frais de bœuf ou de cheval, pur, et sous forme d'Hémostyl. Par ailleurs ce sont les sérums gélatiné, peptoné, chloruré, citraté qui comptent beaucoup d'adeptes, tant en France qu'à l'étranger.

La sérothérapie moderne donnerait préférence aux sérums de femme enceinte ou de jument gravidique (CASTAÑO et autres), dans l'esprit d'une action gonadotrope prépondérante.

Pour nous, nous l'avons déjà dit, cette action sérique est avant tout celle d'une modification non spécifique de la sensibilité de l'organisme en général, sans participation capitale d'une action « *sui generis* » des hormones qui incidemment lui ont été associées. Cette action plus ou moins durable se passe couramment de toute manifestation locale ou générale ; cependant son caractère allergique nous paraît nettement ressortir dans les cas à

symptomatologie exagérée comme celui de l'observation de DALCHE (*Concours médical*, 29 avril 1923) :

« Une femme de 25 ans, présentant tous les signes d'une dysovarie en même temps que je constatais un petit arrêt du développement caractérisé par une matrice demeurée à l'état pubescent avec rétroversion pubérale. Depuis six mois elle souffrait de métrorragies incoercibles contre lesquelles tout avait été essayé et tout avait échoué ; un curettage n'avait amené aucune amélioration.

Lorsqu'à la suite d'une injection de sérum gélatiné, qu'en désespoir de cause pratique le médecin traitant, elle fit une réaction sérique se traduisant surtout par une forte fièvre et une plaque d'urticaire au niveau de la piqure. De ce jour, *les pertes diminuèrent rapidement et s'arrêtèrent*.

Plusieurs mois après, elles recommencèrent ; les injections d'extraits hypophysaires, de la mamelle, échouèrent tout à tour. Ces pertes diminueront pour ne *s'arrêter complètement* de nouveau qu'après des injections d'hémostyl, *ayant provoqué une réaction fébrile anaphylactique*.

Ou encore cette observation de R. PALMER (*Gynécologie et Obstétrique*, n° 2, août 1939) :

Mlle M..., 23 ans, réglée depuis l'âge de 11 ans d'une façon normale jusqu'à l'âge de 17 ans ; depuis elle présente des méno-métrorragies durant 2-3 mois, séparées par des périodes d'aménorrhée. Elle avait subi sans succès des multiples traitements endocriniens, un curettage et une ablation partielle de l'ovaire gauche, kystique (paraît-il). Biopsie utérine pratiquée à son entrée à Broca, après 3 mois d'hémorragies : état folliculinique, pas de glycogène.

Après cessation pendant deux mois des pertes à la suite de la biopsie, les hémorragies reprennent le 10 octobre 1938 ; une autre biopsie utérine donne le même résultat histologique, mais sans cessation des pertes.

Le 9 décembre 1938, une injection intra-veineuse très lente d'une ampoule d'hormone gonadotrope sérique : quelques heures après, céphalée, T. à 38°5 ; le lendemain, toujours par voie intra-veineuse, trois ampoules d'hormone gonadotrope sérique : frisson : T. à 39,5. Le lendemain, la malade ne saigne plus et ne présente aucune réaction abdominale ou mammaire. Le 18 décembre hémorragie que la malade reconnaît comme ses règles ; on lui fait cependant deux injections de 10 mgr. de progestérone qui élèvent la température transitoirement à 37°4.

L'hémorragie s'arrête définitivement le 26 décembre ; une biopsie pratiquée le 31 janvier montre : un état folliculinique intermédiaire avec glycogène abondant. Les règles sont depuis absolument régulières.

b) *L'auto-hémothérapie.* — Nombreux auteurs conseillent l'auto-hémothérapie, comme traitement des hémorragies utérines, en l'absence d'une lésion objective de l'appareil génital. MICHON et BAUSILLON (1927) emploient ce moyen thérapeutique « dont le mode d'action bien connu, paraît susceptible de provoquer la modification sanguine que l'on recherche à obtenir, et cela par des moyens simples et sans dangers ». M. PERRIN, citée par RENAUDIN, obtient par le même moyen d'excellents résultats. BANCKET conseille du sang de la même malade, mais du sang hémolisé par de l'eau distillée en injections intra-musculaires. DOUAY la conseille également et A. BINET et PETROW publient une observation où chez une femme qui depuis 28 ans présentait des règles prolongées et persistantes malgré un curettage, une simple injection intra-musculaire de 10 cm³ de sang de la malade, a « presque arrêté les pertes ». A la suite, ils ont institué un traitement auto-hémothérapique prolongé qui arrêta, cette fois-ci, complètement les pertes, au moins pour un certain temps.

En voici aussi une observation que nous avons pu recueillir dans le service de l'Hôpital Rotschild :

Observation VI.

M^{lle} P. C..., 15 ans, entre à l'hôpital le 13 janvier 1944, pour des ménorragies incoercibles pour lesquelles elle y avait déjà été hospitalisée antérieurement.

Elle avait été réglée à l'âge de 12 ans : ses premières règles furent peu abondantes et durèrent un seul jour, les deuxièmes règles survenues 28 jours après, ont été également peu abondantes et présentèrent une durée normale de trois jours. A partir du troisième mois, les menstruations devaient prendre un caractère nettement pathologique : elles se prolongèrent, sans interruption, pendant *deux mois*, elles étaient abondantes, de sang rouge, avec de gros caillots. Par la suite, une irrégularité dans l'apparition des pertes sanguines s'installe avec alternation de périodes d'aménorrhée ne dépassant généralement pas trois semaines-un mois ; par contre, la durée des hémorragies s'établit à quinze jours, allant parfois jusqu'à soixante jours.

La malade avait été traitée par son médecin par tous les moyens usuels : gynergène, arrhémapectine, gandel, stérandryl, extraits mammaires, post-hypophyse, etc., etc. avec des résultats nuls ou transitoires. Au mois d'août précédent, elle avait quitté le service à la suite d'une série de six injections d'hormo-flavéine qui arrêta les pertes pendant quelques

jours ; puis tout recommença. Le 26 septembre on pratiqua une transfusion de 80 gr. de sang *de femme normale* qui dès le lendemain produisit un arrêt des hémorragies, arrêt qui lui aussi, ne fut que passager.

Le 28 octobre, on pratique une injection de 10 cc. intra-musculaire du sang de la malade ; les hémorragies cessèrent le même jour, le lendemain un crochet thermique à 39° qui dura un jour. On continua alors *l'auto-hémothérapie* jusqu'à la série de cinq injections et la malade avait pu quitter le service le 5 novembre 1940.

Nous avons vu cette malade à son entrée de nouveau dans le service : son état général, malgré des pertes de sang presque ininterrompues depuis des années, ne présente rien d'inquiétant. Un examen gynécologique complet pratiqué avec toutes les précautions nécessaires, ne révéla rien d'anormal : de même l'examen général. Mais au point de vue hématologique : Un T. de S. de 8', T. de C. 6'30'', une thrombopénie de 111.000, et un signe de lacet positif. La recherche de stigmates cliniques de syphilis ainsi que les épreuves sérologiques de Bordet-Wassermann, Hecht, Meinicke pratiquées à plusieurs reprises, s'avérèrent négatives.

Le 14 janvier 1941, c'est-à-dire, le lendemain de son entrée, après cinq jours de pertes très abondantes, nous pratiquâmes la première injection de cyanure de mercure en raison d'un centigramme par voie intra-veineuse, qui d'emblée diminua considérablement l'hémorragie. On compléta la série de douze injections et les hémorragies *s'arrêtèrent complètement* le 2 février 1941.

La malade ne perdit plus rien pendant les deux mois et demi suivants : au début d'avril elle eût ses règles qui durèrent *huit jours*, mais présenta encore quelques légères pertes rosées dans les jours qui les suivirent. Une deuxième série de cyanure fût alors instituée : les règles du mois de mai furent normales (*quatre jours*), aucune perte après leur arrêt.

A la suite de la première série de cyanure de Hg, une biopsie par aspiration à la canule de Novak sur laquelle on branche la seringue à aspiration de Jayle, fût pratiquée et donna le résultat suivant que nous devons à l'obligeance du Dr Palmer : « muqueuse en état folliculinaire, mais sans signes nets d'hyperfolliculinisme, pas de glycogène. »

c) *L'hétéro-hémothérapie* a été utilisée tout d'abord en tant que transfusion de remplacement et dans les hémorragies graves. C'est GAMBAROW le premier qui a attiré l'attention sur le fait qu'une injection intra-musculaire minime de 10 cm³ de sang avait sensiblement le même effet et que le sang des femmes en période de gestation était préférable au sang normal.

En France, cette méthode a été adoptée par BINET et PETROW

(1938) qui publient une série d'observations traitées et guéries par cette méthode. Malheureusement on ne peut pas conclure à une guérison définitive vu que leurs malades n'ont pas été suivies au delà de leur sortie d'hôpital.

Voici une de ces observations :

Une jeune fille de 15 ans, réglée pour la première fois à l'âge de 11 ans, présente depuis, tous les mois des règles indolores, durant de 8 à 10 jours. Depuis deux ans, la malade a vu ses règles se prolonger en durée, tout en restant abondantes, pour en arriver à une période de 18 à 20 jours ; depuis deux mois, prétend la malade à son entrée, elle n'avait cessé de perdre.

A l'examen: rien de spécial, hymen intact, le T. R. combiné au palper révèle un utérus en antéversion, de volume et de consistance normaux. Les deux ovaires sont assez gros. Le B.-W. est négatif, rien à l'examen hématologique.

Comme traitement on a pratiqué tout d'abord 16 injections d'extrait de corps jaune, d'extrait anté-hypophysaire (8 piqûres), l'insuline (260 unités en deux séries d'injections). Tous ces moyens ayant échoué, on se décida à utiliser du sang de femmes gestantes.

On pratiqua une piqûre de 10 cc. intra-musculaires de sang de gestantes au 9^e mois et les pertes, bien que diminuées, persistèrent cependant. Deux jours après, une deuxième piqûre de 10 cc. de sang de gestantes aux 7^e et 8^e mois. La malade quitte le service en bon état et ne saigne plus.

Cependant, M. RENAUDIN (Th. de Nancy, 1938-1939) cite le Professeur FRUSHINGHOLZ pour lequel, si l'hémothérapie avec du sang de gestantes offre quelque intérêt dans le traitement des hémorragies à cause de sa forte teneur en hormone gonadotrope, il a également connu des succès avec la simple hétéro-hémothérapie de *sang de femme normale*.

Dans d'autres cas, enfin, c'est même *du sang de mâle* qui a été utilisé : LAFFONT et BENHAMOU (Alger) citent deux cas de LACROIX, guéris de cette façon : il est vrai que la guérison définitive ne fut obtenue qu'à la suite de l'application d'un traitement mercuriel.

d) *Les transfusions sanguines*. — On sait que l'hormone gonadotrope A sécrétée par l'hypophyse conditionne la maturation folliculaire ; on sait également que l'hormone gonadotrope B détermine la rupture du follicule mûr et sa transformation en corps jaune, d'où la sécrétion lutéinique.

ZONDECK, ASCHEIM, COURRIER et d'autres auteurs ont attiré l'attention sur les troubles résultant d'une insuffisance de prolan B ou d'un excès de gonado-stimuline A, troubles consistant en une absence de lutéinisation de l'ovaire et une prolifération excessive de la muqueuse utérine avec dilatation glandulaire multiple, connue sous le nom de « hyperplasie glandulo-kystique ». Ceci confirmerait alors la théorie de SCHRÖDER, d'après lequel les hémorragies seraient dues à une persistance d'un follicule mûr et par conséquent à une absence de formation de corps jaune, avec suppression de la sécrétion de progestérone, qui permettrait la formation de l'hyperplasie glandulo-kystique.

De cette manière on a essayé d'expliquer la persistance de la phase cataméniale sous forme de ménorragies et on a conclu du point de vue thérapeutique à la nécessité de fournir à l'organisme de l'hormone gonadotrope B. On arrive ainsi à la tendance opothérapique actuelle contre les ménorragies, dont la finalité est, en grande partie, soit de stimuler la fonction lutéinique de l'ovaire, soit de fournir directement à l'organisme la lutéine déficitaire.

1° *Comme opothérapie substitutive*, on veut fournir, soit des extraits de corps jaune, soit des préparations à base d'hormone lutéinique.

2° *Comme facteurs stimulants*. — On sait que le sang et les urines de la femme enceinte sont très riches en hormones gonadotropes. SCHOCKAERT fait par voie rectale un litre par 24 heures d'urines de femme enceinte, débarrassée de sa folliculine par des lavages à l'éther, en goutte à goutte. MORICARD et SAULNIER utilisent la même hormone gonadotrope A + B, extraite du sérum de jument gravidique et qu'ils intitulent « mitosine sérique ». Une autre préparation à base d'hormone gonadotrope B, l'entélobine Byla est recommandée par Guy LAROCHE et M^{me} M. BLATTER.

Enfin, CLAUBERG et WESTMANN emploient avec succès le sang de gestantes contre certains troubles de la fonction ovarienne ; et DANN, dans deux cas de ménorragies rebelles, même au curetage, a pratiqué avec succès la transfusion de 100 cc. de sang de femme gestante au 4^e mois de sa grossesse.

On comprend alors que c'est dans le même but, stimulant de la fonction lutéinique, que TURPAUL, COTTE, MOCQUOT conseillent

les transfusions de sang de femme en état de gestation, dans les ménorragies juvéniles.

Toutefois, BLOCH et d'autres auteurs font remarquer que, dans les cas où l'effet thérapeutique par l'hormone gonadotrope B sur les ménorragies a été favorable, *l'état d'hyperplasie de l'endomètre n'a pas été modifié.*

Ce qui nous permettrait de penser, d'une part que l'hyperplasie glandulo-kystique n'est pas la cause de l'hémorragie comme il ressortirait des arguments de SCHRÖEDER ; et d'autre part, que l'action parfois favorable des transfusions en cause ne s'est pas effectuée par l'intermédiaire de l'action hormonale du progestérone, étant donné que les modifications endométriales lui appartenant, ne se sont pas produites.

On pourrait alors supposer que le progestérone agit en neutralisant directement l'excès de folliculine ; or, l'antagonisme entre ces deux hormones a été contesté par de nombreux auteurs (MOCQUOT).

Les transfusions de sang normal et les succès nombreux qui leur sont dus en nous font que renforcer dans cette opinion.

COTTE (*Gynécologie et Obstétrique*, 1939) insiste sur « les indications de la transfusion qui, en dehors des cas où elle s'impose d'urgence, a souvent une heureuse influence thérapeutique sur les ménorragies, même sans utiliser le sang d'une femme enceinte ».

LOMBARD et GROS traitent les ménorragies avec des transfusions de sang « pré-menstruel » (!).

CASTANO conseille avec les irradiations de la rate et de la moelle osseuse l'hépatothérapie et *les transfusions sanguines répétées.*

L. MICHON et BAUSILLON (*Gynécologie et Obstétrique*, 1927) rapportent une observation de VAN DER HOLST qui obtient un beau succès dans une ménorragie rebelle datant de trois ans, avec une transfusion sanguine de 40 cc.

Les mêmes auteurs apportent quelques observations personnelles. Voici deux typiques :

Observation IX.

Une jeune fille de 22 ans, réglée depuis l'âge de 12 ans. Les premières règles, prolongées, avaient duré huit jours ; à partir du 3^e mois, véritables hémorragies incoercibles, résistant à tous les traitements y compris deux curettages. Cet état se prolongea pendant dix ans et aboutit à un état d'anémie grave (2.300.000 gl. rouges).

Une première transfusion de 50 cc. de sang citraté produit dès le lendemain une amélioration nette, mais qui a été fugace.

Une semaine après, deuxième transfusion de 100 cc. de sang citraté : amélioration le même jour et guérison définitive.

Observation X.

Jeune fille âgée de 18 ans, a été réglée à 13 ans. Règles d'emblée irrégulières et puis installation de ménorragies. Tendance aux hémorragies : épistaxies, saignement des gencives.

Examen local et général : négatif.

On pratique une transfusion de 50 cc. de sang citraté : guérison rapide et définitive.

Ce qui nous paraît le plus frappant dans ces deux observations c'est en dehors de la rapidité des guérisons obtenues par les hémotransfusions en quantités relativement très réduites, le caractère *définitif* de son action frénatrice sur les hémorragies utérines. Nous aurons à revenir sur ces faits lors de la mise en valeur de l'action du cyanure de mercure.

Nous venons d'énumérer une série de moyens thérapeutiques agissant, croyons-nous, en tant que désensibilisants non spécifiques capables d'agir favorablement sur des états ménorragiques, même prolongés, même récalcitrants à tous les autres traitements. Dans le même ordre d'idées il nous paraît possible de ranger un certain nombre *de moyens physiothérapiques*, susceptibles par leur action générale ou sur certains organes, de modifier l'état humoral d'un organisme sensibilisé.

Citons seulement, parmi les plus connus : *la diathermie* (M^{me} E. DUBREUILH), *la rœntgenthérapie génitale* simple (HORNUNG, VON MIKULICZ), ou associée à *la radiothérapie splénique* (SALOMON), irradiations X de la rate et de la moelle osseuse (CASTAÑO) ; *les ondes courtes* (HALPHEN, AUCLAIRE), enfin *l'actinothérapie* : infra-rouge, ultra-violette, *l'hélio* et *l'hydrothérapie* ont été proposés, simples et surtout associés aux autres agents médicaux ou physiothérapiques.

VI

INTERPRÉTATION PATHOGÉNIQUE

INTERPRÉTATION PATHOGÉNIQUE

Nous avons voulu, dans les chapitres précédents, démontrer qu'une hémorragie utérine est capable d'être déclanchée par un processus anaphylactique local. Nous avons également cru apporter les preuves que certaines ménorragies de l'adolescence peuvent être jugulées par l'action d'agents dont l'effet principal est la modification de l'état humoral de l'organisme.

Nous essayerons maintenant, à la lumière de ces données, d'une part d'expliquer le trouble causal à la base des états ménorragiques de l'adolescence ; d'autre part, d'en préciser le point de départ.

Ceci nous permettrait, peut-être, à la fin, de trouver une interprétation satisfaisante d'un certain nombre de faits cliniques ou expérimentaux encore insuffisamment élucidés.

I. — Existe-t-il une cause organique précise à la base des états ménorragiques ou méno-métrorragies dites fonctionnelles de l'adolescence ?

La difficulté d'admettre *a priori* l'action d'un agent causal unique dans la production des hémorragies utérines dites essentielles de l'adolescence était due à la variabilité extrême et souvent, paradoxale, du terrain sur lequel celles-ci apparaissent et évoluent.

Ainsi, tel sujet se présentait avec des signes d'un fonctionnement ovarien exagéré et un développement général exubérant ; tel autre, dont une insuffisance ovarienne manifeste ou s'accompagne d'un ralentissement correspondant du développement, ou contraste vivement avec ses proportions démesurées. Telle

jeune fille avait eu une puberté précoce, malgré un état hypoovarrien indubitable ; telle autre, un retard manifeste et frappant pourtant par des signes d'une activité ovarienne apparemment très exagérée.

Et pourtant, dans tous ces cas, une manifestation pathologique commune, un trait d'ensemble permettant de les rapprocher : *la ménorragie*.

NOBÉCOURT souligne la fréquence avec laquelle ces ménorragies surviennent chez des fillettes dont les premières règles ont été *précoces*. DALCHE, en étudiant les rapports des ménorragies avec le développement général de ces filles, s'étonne d'en voir certaines présenter « un état chétif, peu ou mal développées », alors qu'il put découvrir chez d'autres une précocité et une exagération de la croissance qu'il appela « hypertrophie staturale ».

La même incertitude persiste lorsqu'il s'agit de déterminer le rapport entre l'état anatomique et l'action fonctionnelle de l'ovaire. On sait, en effet, que l'absence des ovaires ou l'hypo-ovarie sont, chez la femme, en rapport avec l'aménorrhée ou l'oligorrhée : que d'autre part l'hyperménorrhée est très souvent le fait d'une tumeur de l'ovaire, dont l'ablation chirurgicale en détermine immédiatement la cessation (NOBÉCOURT).

Cependant, nombreux auteurs, avec DOUAY, VIOLET, ULRICH BLOCH ont constaté, chez certaines jeunes filles présentant des ménorragies, des signes cliniques d'insuffisance ovarienne, d'où la conclusion que « l'hypo-ovarie peut provoquer, elle aussi, des pertes sanguines » et l'appellation donnée à ces hémorragies de « ménorragies par hypo-ovarie », pour les opposer aux autres par « hyper-ovarie ».

C'est dire que là seule chose qu'on puisse souvent affirmer, c'est l'existence d'un dysfonctionnement ovarien, d'une dys-ovarie ou encore que, dans bien des cas, toute preuve clinique, même biologique et chirurgicale d'hypo ou d'hyper-ovarie, ont totalement fait défaut.

Pour conclure, il nous semble, trop souvent, sans preuves suffisantes, on a tout attribué à l'ovaire dans la genèse de ces ménorragies : qu'on a ainsi peut-être trop négligé ou relégué à un rôle secondaire et passif, un organe comme l'utérus qui a tout de même son mot à dire dans leur production.

Et parmi toutes les causes utérines envisagées : atonie congénitale de l'utérus, aplasie des fibres musculaires du myomètre,

vices de position, de volume ou de contractilité de l'organe, insuffisantes pour expliquer la majorité des cas, nous sommes infiniment plus tentés d'en considérer une, de beaucoup la plus satisfaisante : *l'endomètre et la déviation de sa réceptivité hormonale*.

Par là, nous sommes loin de vouloir enlever à l'ovaire tout rôle dans l'origine de ces troubles ; nous verrons, au contraire, le rôle primordial qu'il nous semble jouer, justement dans la création de certains états de dysréceptivité de l'endomètre. Mais qu'une fois cet état établi, l'action de l'ovaire cesse d'être le principal facteur dans le déclenchement des hémorragies.

Nous exposerons d'abord une idée préliminaire sur la notion de *réceptivité hormonale de l'endomètre* ; nous verrons par la suite quels sont *les facteurs susceptibles de la troubler* : la *dysréceptivité endométriale*, et tâcherons d'expliquer le mécanisme par lequel cette dysréceptivité peut engendrer *des troubles hémorragiques*, type aménorrhée, oligorrhée ou ménorragies.

A) *La notion de la réceptivité de l'endomètre vis-à-vis des influences hormonales.*

Par la notion de la réceptivité fonctionnelle d'un organe, on entend le pouvoir réactionnel de cet organe soumis à l'influence d'un agent exo ou endogène capable de déterminer sur lui une réaction spéciale.

La notion de réceptivité hormonale d'un organe a été appliquée entre autres cas, au fonctionnement ovarien dans ses rapports avec les hormones anté-hypophysaires. Ainsi FIESSINGER et MORICARD (*Presse médicale*, déc. 1934) ont pu parler d'un stade réfractaire de l'ovaire à l'influence de l'hormone gonadotrope A, par la formation « d'anticorps ».

MORICARD, individualise même une déviation de la réceptivité de la muqueuse utérine sous le nom de « métrose de réceptivité ».

A. MILEFF, constate une différence nette de réceptivité des muqueuses de l'arbre génital de la femme, soumises pourtant à l'influence d'une même hormone, à la même dose et dans les mêmes conditions (*Gynécologie et Obstétrique*, n° 5, 39-40).

En ce qui concerne l'endomètre, MOCQUOT (*La Gynécologie*, 1938) rappelle qu'en dehors de ses variations physiologiques au

divers stades du cycle menstruel, la réceptivité endométriale peut subir des variations importantes, sous l'influence d'une cause pathologique, de sorte que, à une même quantité d'hormone, la réponse de l'endomètre peut ne pas être identique. Ainsi, « pour une sécrétion folliculinique ovarienne normale, on peut constater un état pathologique de l'utérus », et « à une excitation hormonale *normale* ; l'organe récepteur, utérus ou ovaire, peut donner une réponse *excessive, insuffisante ou déviée* ».

B) *La dysréceptivité endométriale : étude des facteurs susceptibles de troubler la réceptivité normale de l'endomètre.*

L'altération de la réceptivité normale de l'endomètre peut être primaire et alors se manifester au moment des premières ovulations ; elle peut aussi s'installer secondairement, surtout pendant la période de croissance, c'est-à-dire une fois la puberté installée.

Dans un cas comme dans l'autre, deux groupes de facteurs ont pu être à la base de ces troubles : l'un, d'ordre général, les facteurs dépendant de *causes générales* agissant directement sur l'endomètre ; l'autre, les facteurs dépendant primitivement ou secondairement du *fonctionnement ovarien* :

a) **les facteurs généraux** qui, le plus souvent, sont à la base de modifications pathologiques de terrain et par là puissent retentir sur l'endomètre sont bien connus ; on les recherche en effet cliniquement et systématiquement en présence de troubles aussi inexplicables par une lésion locale, comme ceux constituant le motif de ce travail.

Ce sont, nous les avons déjà indiqués ailleurs, par ordre de fréquence : les infections chroniques et aiguës (obs. III : Fièvre typhoïde à l'âge de huit ans), la syphilis acquise et héréditaire, (obs. I), les intoxications exo et endogènes, les anémies, asthénies générales, les avitaminoses, et toutes les autres causes locales et générales pouvant diminuer le potentiel fonctionnel de l'endomètre.

Il est évident qu'il faille les rechercher et éliminer avant d'incriminer un autre trouble comme facteur causal de l'affection.

b) On connaît actuellement, d'une façon incontestable, **le rôle joué par l'ovaire** dans la formation et le développement structural du tractus génital féminin, comme sur l'apparition des caractères sexuels secondaires.

On sait qu'une castration pré-pubertaire entraîne chez la jeune fille à côté d'une absence des règles, une absence de développement mammaire et de certains autres caractères sexuels secondaires avec disproportion du squelette. Sur le développement du tractus génital, ses répercussions sont encore plus considérables : ARAYA (*La Gynécologie*, 1938) distingue même dans la fonction ovarienne ; *une action végétative* qui exercerait une influence trophique et stimulante sur tout l'appareil génital, agissant de la puberté jusqu'à la ménopause. Il sépare de celle-ci, *une action somatique* qui exercerait une influence protectrice sur les caractères sexuels secondaires et en même temps sur le système neuro-endocrinien et sur le psychisme. Enfin, une troisième action essentiellement différente : *l'ovulation*, dépendante d'un état humoral qui provoquerait la formation de l'ovule en même temps que les transformations de la muqueuse utérine la mettant dans la possibilité de nidifier l'ovule fécondé et d'en permettre l'implantation définitive.

De même MARAÑON (d'après VITAL AZA, *Gazeta Medica Española*, juillet 1927) attribue à l'ovaire trois fonctions primordiales : une fonction *sexuelle*, agissant sur le développement des caractères des organes génitaux (celle-ci identifiable à la fonction « végétative » d'Araya) ; une fonction *générale*, dont dépendraient les caractères sexuels secondaires, le métabolisme général et le développement du squelette (la fonction « somatique » d'Araya), enfin, une fonction *génitale*, chargée de la menstruation, de la grossesse, du libido (la fonction « ovulaire » d'Araya).

Pour compléter, précisons, dès maintenant, que les fonctions sommato-végétatives exercent leur action par un mécanisme neuro-hormonal dont la folliculine est un de ces principaux agents. Que d'autre part, derrière la fonction ovulaire on trouve une influence anté-hypophysaire primordiale, par l'action des hormones gonadotropes.

Examinons maintenant l'activité de ces fonctions au moment de la puberté, en prenant comme point de repère la fonction ovulaire, dans sa manifestation la plus contrôlable : *la menstruation*.

Comme nous l'enseigne le Professeur NOBÉCOURT, il y a pendant toute l'enfance dans les ovaires, des follicules de DE GRAAF qui s'accroissent, mais qui avortent et dégénèrent avant d'être arrivés à la maturité. A un moment donné de la période pubertaire l'ovaire grossit et se congestionne. Un follicule de DE GRAAF arrive à la maturité : l'ovule se détache et cette première ponte ovulaire déclenche la première menstruation. Ensuite la vésicule folliculaire se transforme en corps jaune.

Parallèlement l'utérus qui, depuis l'enfance, a été réduit à sa partie cervicale, se développe : le col et le corps se différencient, les trompes se développent et commencent à sécréter. La vulve grossit, s'infiltre de graisse, les glandes de BARTHOLIN et les formations érectiles s'accroissent.

L'apparition des règles précède ou suit de près le développement des poils axillaires.

Ces faits nous prouvent, que pour qu'une parfaite transformation de l'endomètre puisse se réaliser, dans le but d'une nidation ovulaire normale, il est indispensable qu'il y ait une parfaite harmonie d'action entre les différentes fonctions de l'ovaire.

Or, cette harmonie n'est pas constante et *les dissociations*, surtout des fonctions somato-végétatives d'une part et ovulaire de l'autre, sont possibles ; le Professeur MOCQUOT souligne comme un fait acquis, que « la disparition de l'ovulation ne signifie pas la disparition de l'action endocrinienne de l'ovaire. »

Dans le même ordre d'idées il devient évident qu'une ovulation précoce ou tardive puisse marcher de pair avec un état absolument normal des autres fonctions ovariennes ; là encore il y a une dissociation fonctionnelle.

Par conséquent, si au moment de l'ovulation une préparation correspondante de l'appareil génital et en particulier de l'endomètre doit résulter de la parfaite harmonie des fonctions ovariennes dont nous avons parlé, il peut arriver, dans des conditions pathologiques, par suite d'un décalage, d'une dissociation ou d'une insuffisance de ces fonctions, que cette préparation endométriale soit absente ou imparfaite.

Plusieurs éventualités deviennent alors possibles :

1^o *Cas par dissociation des fonctions ovariennes :*

1. Il peut arriver que l'ovulation apparaisse avant que la préparation du tractus génital à la fonction de nidation

soit accomplie : il s'agit alors, non d'un retard pathologique ou d'une insuffisance pathologique des fonctions somato-végétatives, mais simplement d'une ovulation avancée : il est logique d'admettre que la muqueuse utérine qui sera la première à supporter tout le poids de cette fonction de nidation sera également celle qui, par des moyens que nous verrons, réagira contre cette charge dont elle n'est pas encore en état de s'acquitter.

Cliniquement, les troubles résultant de cette dissociation fonctionnelle, tout en ayant par eux-mêmes le caractère nettement pathologique, ne s'accompagneront ni de signes d'insuffisance de l'ovaire, dont le cycle ovulaire a pu être complet, ni de lésions de l'endomètre qui n'a simplement pas eu le temps de parfaire sa préparation physiologique, d'où son état d'insuffisance fonctionnelle.

De même, le fait qu'à la longue le même endomètre est susceptible d'achever son évolution, explique l'évolution clinique habituelle de ces troubles hémorragiques de l'adolescence, qui guérissent en général spontanément une fois la puberté dépassée.

En somme, il s'agit là d'un ovaire évoluant normalement vers la puberté, lorsque, par une cause extra-ovarienne probablement anté-hypophysaire, une première ovulation éclate précocement, dissociée ainsi des fonctions somato-végétatives qui continueront, elles, leur effet évolutif normalé sur le tractus génital. De ce dernier fait, l'endomètre présentera à ce moment précis un état anatomique encore normal, auquel s'oppose *un retard fonctionnel* proportionnel au degré de la dissociation des fonctions ovariennes.

Nous verrons plus tard, par quel mécanisme, cet endomètre puisse ultérieurement aboutir à déclencher une aménorrhée, une oligorrhée ou des ménorragies. Ce même mécanisme, qui jouera également dans toutes les autres éventualités que nous envisagerons, nous permettra d'expliquer aussi, comment cet endomètre anatomiquement d'abord normal, puisse passer au stade de l'hyperplasie glandulo-kystique.

Tout ceci nous explique pourquoi, dans un cas de ménorragie fonctionnelle répondant à ce type, aucun examen

biologique de l'endomètre ou de l'ovaire ne permet de révéler, au moins pendant une phase prolongée et assez précoce, un substratum anatomo-pathologique.

Conclusion : fausse hyperovarie, en réalité, *hypo-ovarie relative*, physiologique, par dissociation.

2. Dans d'autres cas, il s'agira d'une ovulation apparue à une date normale ou même avec un certain retard, dans un ovaire dont les fonctions somato-végétatives sont manifestement déficitaires ou *en retard*.

C'est le cas d'une dissociation fonctionnelle dans un ovaire en insuffisance pathologique.

La conséquence clinique en sera l'apparition de manifestations menstruelles pathologiques (aménorrhée, oligorrhée ou ménorragies) survenant à une époque normale, ou même avec un retard chez une jeune fille pouvant présenter des signes cliniques d'insuffisance ovarienne. Ici encore, l'endomètre peut ne pas présenter, dans une première période, aucune lésion spéciale : tout au plus pourra-t-il montrer quelques signes de retard de développement.

Quant à l'évolution des troubles menstruels correspondants, elle sera en général plus longue que celle du cas précédent, mais là encore une guérison spontanée pourra survenir, grâce à l'intervention d'un réflexe de défense sur lequel nous reviendrons et qui nous expliquera aussi l'installation secondaire de l'hyperplasie glandulokystique.

CONCLUSION : *hypo-ovarie réelle*, avec dissociation.

3. Une autre éventualité pourra réunir dans un même cas les deux états précédents : une ovulation prématurée avec un retard et une insuffisance des fonctions somato-végétatives.

Les conséquences cliniques qui en résultent sont : des troubles menstruels précoces ou à une période normale, chez une jeune fille qui peut ne pas présenter les signes cliniques d'hypo-ovarie, ou accuse au contraire, des signes paradoxaux d'hyperfolliculinémie dus à une ovulation précoce et installés ensuite grâce à ce mécanisme sur lequel nous aurons également à revenir.

Ici, l'examen de l'endomètre montrera, soit une phase folliculinique simple, soit, plus souvent, une hyperplasie glandulo-kystique. Celle-ci, test habituel d'hyperfolliculinémie, pourra ainsi faire croire, elle aussi, à une hyper-ovarie, alors qu'en réalité il s'agit bien d'un ovaire insuffisant (hypo-ovarie) avec ovulation prématurée.

CONCLUSION : *hypo-ovarie partielle*, avec dissociation, fausse hyper-ovarie.

Nous venons de voir les cas d'insuffisance de préparation fonctionnelle de l'endomètre *par dissociation des fonctions ovariennes* : nous verrons maintenant les mêmes troubles endométriaux en rapport avec une *dysovarie par hypo ou hyperfonctionnement total*, en dehors de toute dissociation.

2° Voici ces deux dernières éventualités :

4. *L'hypo-ovarie totale*, se traduit cliniquement par des troubles menstruels dont les plus fréquents sont l'aménorrhée et l'oligorrhée, avec néanmoins possibilité de ménorragies. Ceux-ci apparaissent chez la jeune fille au moment d'une puberté, généralement retardée, et qui présente des signes cliniques évidents d'insuffisance ovarienne.

Du point de vue endométrial, on peut trouver : soit des signes très comparables à ceux de notre éventualité n° 2 précédente, c'est-à-dire une insuffisance fonctionnelle en rapport, dans ce cas-là, avec des ovulations ralenties et espacées ; soit des signes nets d'infantilisme par absence de toute ovulation.

Quant à l'évolution de ces troubles, leur durée, variable avec le degré de l'insuffisance ovarienne, peut être très longue et nettement dépasser l'adolescence ; elle est de plus influençable par une opothérapie ovarienne totale.

Enfin, nous verrons plus loin comment, par une action réflexe à laquelle nous avons déjà à plusieurs reprises fait allusion, peut s'expliquer le fait d'apparence paradoxale des ménorragies dans un tableau d'« insuffisance » ovarienne.

5. *L'hyper-ovarie totale*. — Il s'agit là de jeunes filles qui, au moment d'une puberté précoce ou normale, présentent des troubles menstruels sous la forme d'une

hyperménorrhée, ou à type de polyménorrhée. Cliniquement, signes fréquents d'hyper-folliculisme : développement exagéré des seins, des organes génitaux externes, etc.

Leur endomètre présente alors souvent l'aspect caractéristique de l'hyperplasie glandulo-kystique, mais il est aussi fréquent de n'y relever qu'un simple stade folliculaire. Dans un cas comme dans l'autre, l'incapacité fonctionnelle endométriale peut être expliquée par un véritable épuisement causé par le rythme accéléré de l'ovulation, ou par l'importance des hémorragies.

L'évolution de ces troubles peut également être très longue, mais elle est susceptible d'aboutir à une guérison spontanée, après une période d'aménorrhée et de repos endométrial sous la même action réflexe que nous indiquerons. Par contre, toute opothérapie ovarienne est ici capable d'exagérer les troubles et doit par conséquent être maniée avec une extrême prudence.

.....

Pour conclure : nous avons voulu montrer dans ce qui précède que, soit par une cause générale agissant directement sur l'endomètre, soit du fait d'un dysfonctionnement ovarien : dissociation fonctionnelle, hypo et hyperovarie la cause principale à la base des troubles menstruels de l'adolescence est *une insuffisance fonctionnelle de l'endomètre*.

II. — Comment réagit un endomètre insuffisant ? L'interrelation génito-hypophysaire. L'état ménorragique.

Nous venons de considérer, comme cause principale des troubles menstruels de l'adolescence, *une lésion fonctionnelle de l'endomètre*. Nous avons également établi, en tant que causes habituelles de cette lésion : *une affection générale*, agissant directement sur l'endomètre et, d'autre part, *une dysovarie* par dissociation fonctionnelle ou par insuffisance de l'ovaire.

Nous montrerons maintenant que cet endomètre ainsi déficitaire réagit ; nous montrerons également la modalité de cette réaction. Mais établissons tout d'abord *les causes qui expliquent cette réaction endométriale et comment ces causes la rendent indispensable*.

Le rôle capital joué par l'endomètre dans la gestation et en particulier pour ce qui concerne la nidation de l'ovule fécondé est bien connu. Nous avons vu d'autre part comment l'état fonctionnel pathologique de l'endomètre, comme les troubles qui l'ont déterminé compromettent gravement la marche normale de la gestation et peuvent rendre les fonctions génitales de l'utérus impossibles ou difficiles.

Devant cette incapacité fonctionnelle, dont il supporte en premier lieu les conséquences, l'endomètre doit se défendre. Il se défendra en agissant sur des facteurs multiples qui tous corroborent en vue d'une gestation normale.

Or, il existe un mécanisme capable de jouer sur la majorité de ces facteurs : c'est l'*anté-hypophyse* dont on connaît les relations étroites avec les fonctions génitales, la bien classique « *corrélation génito-hypophysaire* ».

On sait ainsi que « la présence de la folliculine empêche ou ralentit la sécrétion de l'hormone gonadotrope » (MOCQUOT), que « des fortes doses de folliculine déterminent une diminution de l'activité gonadotrope du lobe antérieur de l'hypophyse ainsi qu'une atrophie ovarienne » (FIESSINGER et MORICARD), que d'autre part « l'hyperproduction de l'hormone gonadotrope par l'anté-hypophyse après castration disparaît si on administre de la folliculine (MEYER, LÉONARD, HISAW et MARTIN).

D'autre part, ZONDECK prouve que « lorsqu'on supprime les ovaires, le lobe antérieur de l'hypophyse subit très rapidement des modifications structurales profondes, caractérisées entre autres par l'apparition de cellules particulières, appelées cellules de castration ». Et BROUHA considérant l'ensemble des faits admet le jeu d'un véritable « système endocrinien hypophyso-génital ».

Comment l'endomètre jouera-t-il sur ce système endocrinien ?

Directement, par voie réflexe ou nerveuse ? COTTE l'admet et cite les travaux de PARKES et de son école qui signalent l'action réflexe produite sur l'hypophyse et parallèlement sur l'ovulation par un simple coït. COTTE tend à attribuer au même mécanisme « réflexe neuro-hormonal » les effets de l'électro-coagulation sur les cols utérins qui agirait à distance en modifiant le fonctionnement ovarien.

Indirectement, par voie hormonale ? c'est bien plus probable.

En effet, partons de nouveau de cet endomètre en état de dys-réceptivité vis-à-vis des excitations hormonales ovariennes s'exerçant sur lui suivant un rythme et à des doses normaux. Ne répondant que d'une façon insuffisante ou déviée, il est évident que pendant une certaine période l'action folliculinique s'exercera sur lui d'une manière continue et prolongée, et par conséquent à des taux très supérieurs.

Ceci explique alors, d'une part, les aspects histologiques de l'endomètre à cette phase : phase folliculinique simple ou hyperplasie glandulo-kystique, témoins de ce stade d'hyperfolliculisme fonctionnel et transitoire ; d'autre part, le fait qu'avant d'arriver à équilibrer le potentiel fonctionnel de l'endomètre, l'élévation considérable des taux folliculiniques touchera l'hypophyse provoquant un véritable « blocage anté-hypophysaire » (CLAUBERG) et par là l'arrêt de l'ovulation.

En tout cas il existe le même résultat, un aboutissant constant, bien que plus ou moins net, plus ou moins durable : *la suppression de l'ovulation*.

La suppression de l'ovulation : sa finalité, ses effets.

En analysant les effets directs ou indirects produits par l'arrêt de l'ovulation, on arrive à considérer cet arrêt comme un véritable *réflexe de défense*, dont les buts sont multiples :

a) La décharge de l'endomètre de l'évolution cyclique qui lui était imposée par le cycle ovulaire et dont il se trouve, de par sa déficience fonctionnelle, inapte à remplir.

b) Le repos « compensateur », permettant à l'endomètre d'achever ou d'équilibrer sa réceptivité, soit en lui permettant un développement jusque-là defectueux ou imparfait, soit, lorsque son insuffisance était due à une dysovarie, de réaliser dans l'ovaire une amélioration de ses fonctions.

Cette dernière amélioration fonctionnelle de l'ovaire peut être réalisée après la suppression temporaire de l'ovulation soit en lui donnant ainsi la possibilité d'équilibrer ses trois fonctions *dissociées*, soit s'il y a insuffisance, en lui permettant d'obtenir l'activité fonctionnelle nécessaire.

c) L'action favorable d'un état folliculinique prolongé sur le développement de l'endomètre insuffisant.

Vu le fait démontré expérimentalement, que la sécrétion folliculinique existe non seulement pendant le développement du follicule ovarien, où elle touche à son maximum au moment de l'éclatement du follicule, mais également en dehors de l'éclosion folliculaire. L'arrêt de celle-ci par le blocage de l'action anté-hypophysaire réaliserait alors cet état folliculinique prolongé, *même en cas d'hypo-ovarie*, comme nous l'avons précédemment démontré, et son action stimulante sur le développement de tout l'arbre génital, y compris, par conséquent, l'endomètre.

Conclusion. — L'interprétation physio-pathologique de l'état folliculinique prolongé par la suppression de l'ovulation sous action anté-hypophysaire ferait apparaître cette dernière comme une vraie *réaction de défense*, déployée par l'organisme pour rétablir l'équilibre fonctionnel d'un endomètre déficitaire. Ceci dans le but de sauvegarder la fonction utérine en tant qu'un organe de reproduction, autrement gravement compromise.

Les effets cliniques produits et leur explication : aménorrhée, oligorrhée, hyperménorrhées, L'état ménorragique.

Voyons maintenant les effets cliniques de cette dysréceptivité endométriale et des phénomènes de défense dont elle fut l'origine.

Nous avons vu plus haut que, suivant le genre d'insuffisance de l'endomètre en cause, la dysréceptivité de celui-ci vis-à-vis des excitations hormonales peut se traduire : soit par une réponse simplement insuffisante, soit par une réponse déviée.

A) La réponse de l'endomètre est insuffisante.

C'est le cas où une excitation hormonale normale, suffisante et efficace pour un endomètre normal, ne l'est plus en présence d'un endomètre accusant cette variété de dysréceptivité.

Conséquence : le déclenchement du réflexe anté-hypophysaire avec arrêt de l'ovulation et prolongation de l'état folliculinique.

Cliniquement : jeunes filles présentant d'emblée ou au bout d'une ou de deux règles plus ou moins normales, *une aménorrhée* ou *une oligoménorrhée* d'une durée variable mais pouvant persister pendant plusieurs mois. A l'examen : les signes d'hypo-ovarie peuvent faire défaut et souvent au contraire, stigmates nets d'hyper-folliculinémie avec à la biopsie de l'endomètre : phase folliculinique ou même hyperplasie glandulo-kystique, avec, dans un cas comme dans l'autre, absence complète de toute phase sécrétoire.

L'évolution de ces troubles peut se faire spontanément ou après un traitement banal, au bout de un ou plusieurs mois, vers la *guérison*. Sous l'influence du repos endométrial, d'une part, l'action folliculinique prolongée, de l'autre, l'ovaire et l'endomètre ont pu parfaire, récupérer ou harmoniser leurs fonctions et tout rentrer définitivement dans l'ordre.

Ce genre d'accidents de la puberté sont fréquents et ne présentent en général aucun caractère de gravité.

Mais, dans d'autres cas, après un début aménorrhéique ou d'oligorrhée plus ou moins durables, brusquement, déclenche-

ment d'une hémorragie importante et installation d'une *hyperménorrhée* sous ses divers aspects et possibilités d'évolution.

Là encore une guérison peut survenir, de suite, ou plus tard au cours de l'adolescence ; mais plus souvent, les manifestations hémorragiques persistent et l'ensemble rentre dans le cadre exposé à continuation avec des degrés de gravité infiniment variables.

B) *La réponse de l'endomètre est déviée.*

C'est le très vaste tableau des jeunes filles qui, au moment de la puberté, le plus souvent après une ou plusieurs règles irrégulières, abondantes ou prolongées, commencent à présenter des hémorragies utérines importantes, soit par leur abondance (*hyperménorrhées*), soit par leur reproduction fréquente (*polyménorrhées*), le tout aboutissant plus ou moins rapidement à cet aspect mixte, quasi continu, pour lequel l'appellation d'*état ménorragique* nous a paru comme la plus juste.

En présence de ces troubles, souvent inquiétants et devant lesquels on évoque en général une probabilité d'hyperfonctionnement ovarien, on aura très souvent la surprise de constater à l'examen clinique des signes d'hypo-ovarie et d'avoir comme réponse au prélèvement biopsique de l'endomètre : simple état folliculinique au lieu d'une hyperplasie glandulo-kystique qui est presque de règle.

Ces cas sont fréquents, souvent très graves et impliquant une thérapeutique véritablement d'urgence ; nous en apportons nous-mêmes trois cas arrivés en état alarmant dans des services de chirurgie, en vue d'un acte opératoire.

Ce sont, en effet, également ceux devant lesquels la totalité des moyens thérapeutiques échouent et ceci certainement du fait d'une explication pathogénique encore extrêmement discutée et infiniment peu précise. Tout a été envisagé et peu retenu, tout a été essayé et vraiment peu d'actions thérapeutiques ont été efficaces.

C'est à ces cas que s'applique peut-être notre interprétation pathogénique basée sur une conception de *phénomène de choc d'anaphylaxie*, corroborée par une remarquable action thérapeutique probablement désensibilisante et non spécifique du *cyanure de mercure*.

Nous avons montré jusqu'ici, comment, d'après nous, à l'origine des troubles menstruels de la puberté, on peut, dans un grand nombre de cas, incriminer une insuffisance fonctionnelle, une dysréceptivité de l'endomètre vis-à-vis des hormones ovariennes. Comme conséquence de ces troubles, nous avons dans le cas des réceptivités *insuffisantes* la production d'une aménorrhée ou d'une oligoménorrhée, dans les cas d'une réceptivité *faussée* ou *déviée*, la possibilité d'installation d'un état ménorragique.

Par quel mécanisme peut s'expliquer l'état ménorragique ? les phénomènes de choc, l'intolérance à la folliculine de l'endomètre sensibilisé.

Revenons un instant à la remarquable expérience de BOUCHÉ et HUSTIN, ces auteurs ont pu, chez une femme préalablement sensibilisée au sérum de cheval, déclencher des phénomènes hémorragiques importants en introduisant le même sérum, quoique en quantité minime, au contact de la muqueuse utérine. A ces auteurs de conclure pour expliquer ce fait « à l'existence d'un véritable choc anaphylactique utérin, dû à un endomètre sensibilisé » sur lequel jouera la substance sensibilisante.

Nous voyons un rapprochement extrêmement frappant entre ces phénomènes expérimentaux et ce que nous avons constaté jusqu'ici cliniquement.

Voici une jeune fille au moment de sa puberté et dont l'endomètre par une de ces causes déjà envisagées est incapable de répondre d'une façon normale aux excitations hormonales et en particulier à celle de la première phase du cycle menstruel : à la folliculine.

Dans certains cas, il réagira encore, bien que faiblement, mollement : résultats cliniques, des phases aménorrhéiques plus ou moins prolongées, de l'oligorrhée, avec dans un cas comme dans l'autre possibilité au bout d'un certain temps d'un amendement des troubles, soit du fait d'une excitation plus active par la folliculine (spontanée ou thérapeutique), soit après amélioration dans l'état de l'endomètre.

Mais dans d'autres cas réaction faussée, déviée, atypique :

installation d'hémorragies utérines prenant rapidement la continuité, la durée d'un véritable état ménorragique. Que s'est-il passé ?

L'expérience de BOUCHÉ et HUSTIN nous l'expose clairement : chez cette jeune fille soumise pendant longtemps et régulièrement à l'action de l'hormone ovarienne, il est infiniment probable que l'endomètre, fonctionnellement anormal, est devenu *intolérant* vis-à-vis de cette hormone et réagira à son égard comme un véritable hétéro-corps. Ainsi le premier taux folliculinique nécessaire et suffisant produira sur lui l'effet de « choc » et ses manifestations typiques : œdème, vaso-dilatation, extravasats, enfin les hémorragies sous leurs différents aspects.

Le moment de déclenchement de ces phénomènes doit être très variable : tantôt *immédiat*, au moment de la première ovulation, du premier cycle menstruel (notre cas n° I), tantôt *secondaire*, après une, deux ou trois menstruations en général anormales comme en témoignent 3 de nos observations et une grande majorité de celles de KREIS dans son travail.

La répétition des hémorragies, leur reproduction est due avant tout au fait, bien mis en évidence par BOUCHÉ et HUSTIN, qu'après déclenchement des hémorragies, point n'est besoin d'une autre injection intra-utérine « le choc vaso-trophique une fois déclenché se déroule ensuite sans une nouvelle impulsion ».

Quant à leur tendance à augmenter d'importance et de durée, rien d'aussi ressemblant avec le phénomène focal, anaphylactique, d'ARTHUS, dont l'intensité réactionnelle augmente également au fur et à mesure que se répètent les doses pourtant minimales de la substance sensibilisante, en occurrence le sérum de cheval.

Un autre fait frappant est signalé par les mêmes expérimentateurs : BOUCHÉ et HUSTIN constatent que, suivant le moment où ils font agir leur injection déclenchante, « si l'injection intra-utérine est pratiquée dans la période précédant immédiatement les règles, l'hémorragie qu'elle déclenche remplace la menstruation et les règles suivantes seront rythmées d'après cette nouvelle disposition menstruelle ». Nous trouvons là une explication nette du rythme nouveau ou franchement altéré que prennent

les règles chez les malades ayant eu une première hémorragie extra-menstruelle et du fait de voir souvent toute trace de l'ancien cycle clinique menstruel disparaître. Irrégulières dans leur rythme, dans leur durée et dans leur abondance, l'aspect clinique de ces hémorragies utérines devient alors celui qu'intentionnellement nous avons qualifié d'*état ménorragique*.

Evolution générale de ces hémorragies. — Elle est essentiellement variable. Dans la plupart des cas prolongées et persistantes, les hémorragies utérines de l'adolescence ont une tendance extrême à la reproduction et ceci souvent après un ou même plusieurs mois d'une accalmie trompeuse ou même d'une période d'aménorrhée. Le mécanisme présumé de leur production nous explique admirablement ces accalmies : d'une part, sous l'influence de la desquamation et de l'élimination partielle de la couche proliférative de l'endomètre à l'occasion d'une formation de C. J., d'autre part à cause de la suppression réflexe de l'ovulation, les hémorragies ont pu s'arrêter. Les ovulations seront supprimées pendant toute la période nécessaire à l'endomètre de se reconstruire et à la folliculine d'y exercer des excitations hormonales normales.

Dans un certain nombre de cas, ce repos a été suffisant pour permettre à l'endomètre de parfaire son état fonctionnel à la base de ses troubles de réceptivité, et à l'ovaire de coordonner ou d'améliorer ses diverses fonctions. La guérison sera définitive et l'a été spontanément. Ce n'est pas, malheureusement, l'éventualité la plus fréquente.

En général, les troubles continuent et au moment de la phase menstruelle suivante, la même excitation déclenchante hormonale retrouve le même endomètre sensibilisé auquel l'arrêt transitoire de l'ovulation n'a rien changé. Ni cette action spontanée, ni les arrêts temporaires des hémorragies pouvant survenir après quelque action thérapeutique genre auto-hémo ou hétéro-hémothérapie, curetage (dont nous avons vu l'interprétation en tant que substances désensibilisantes, plutôt qu'agissant par leurs caractères spécifiques), ne réussissent à créer une amélioration durable, un rétablissement définitif de l'équilibre fonctionnel rompu.

Et nous arrivons ainsi à ces pertes abondantes, anémiantes, se

reproduisant avec une désolante ténacité, véritablement incoercibles, chez ces jeunes filles qui, perdant « presque continuellement », ont pratiquement perdu toute notion de « règles normales » et dont les parents « vivent sous la terreur des règles prochaines ».

Peut-on, en présence de ces troubles parler d'une véritable « anaphylaxie » ? La folliculine peut-elle être interprétée comme facteur ou substance « déclenchante » ?

Nous ne doutons pas que des phénomènes aussi variables dans leur aspect, dans leurs conditions d'apparition, dans leur évolution et que nous rapprochons de manifestations aussi précises que celles d'ordre anaphylactique de l'expérience de BOUCHÉ et HUSTIN puissent sembler, au premier abord, difficiles à ranger dans le même cadre.

Il y a d'autre part la question de la *non-constitution protéinique de la folliculine*, qui n'est pas pour faciliter l'interprétation d'accidents d'ordre anaphylactique donnée à certains phénomènes qu'elle est susceptible de produire.

Nous croyons avoir pu expliquer que sans agir en tant que substance de composition protéinique, c'est-à-dire capable, comme toutes les actions antigéniques, de provoquer la formation d'anticorps, la folliculine arrive néanmoins à provoquer un *choc d'intolérance* au niveau d'un endomètre qui, en état fonctionnel pathologique a acquis une sensibilité, une réceptivité spéciale.

D'autre part, s'il est exact, comme nous l'affirme NOVOA SANTOS, que « certaines substances sont capables d'acquérir des propriétés antigéniques en se combinant avec les albumines de l'organisme animal où elles ont été injectées », il n'est pas du tout exclu que de tels complexes eussent lieu, dans ces circonstances assez spéciales, avec la folliculine.

Quant à l'action sensibilisante d'un corps sur l'organisme même qui l'a produit, cet exemple est loin d'être le seul.

Nous n'avons qu'à nous référer au chapitre de l'anaphylaxie que WIDAL, ABRAMI et BRULÉ ont intitulé « auto-anaphylaxie » pour trouver la sensibilisation d'un sujet à son propre sérum ; aux expériences d'UHLENHUTH qui sensibilise un animal avec l'albumine de son cristallin ; à celles de GAZ, ADLER, NOVOA SANTOS et bien d'autres, qui utilisent dans le même but certaines

globulines du sérum, le lait, le sperme, etc. Nous ne sommes par ailleurs pas loin de penser que ce soit là une des propriétés spéciales à ces corps qui, comme la folliculine et le cristallin, sont appelés à agir sur des organismes très variables. En effet, ces substances sont dépourvues de toute spécificité d'origine, c'est-à-dire dépourvues de spécificité génétique (découverte récente de folliculine végétale et minérale).

Enfin, certains auteurs (Guy DE BERMINGHAM) ont pu, en présence d'un état réfractaire endométrial à l'action intensive de la folliculine, parler d'une véritable réaction anti-hormonale et d'une *anti-hormone*. Ce qui confirme la possibilité d'une action antigénique.

Ceci nous rapproche beaucoup de cette autre contre-réaction que NOVOA SANTOS et autres auteurs appellent l'« *anti-anaphylaxie* » qui se produirait dans un organisme sensibilisé l'empêchant pendant deux ou trois mois de réagir à la même cause déclenchante, tout en le laissant retomber, après cette période dans l'anaphylaxie initiale. Or, dans le cadre de nos états ménorragiques, ce rapprochement est d'autant plus troublant que les périodes d'aménorrhée faisant suite à l'accident hémorragique ont le plus souvent et sans la dépasser la durée de deux ou trois mois.

Rappelons encore que chez une malade de DALCME, l'ingestion de cachets d'extrait hypophysaire provoquait inéluctablement des hémorragies utérines accompagnées de réaction thermique et d'urticaire ; ceci frappait d'autant plus que les effets anti-hémorragiques de l'hypophyse sur l'utérus sont connus et fréquemment utilisés. Et à cet auteur de conclure qu'il paraîtrait vraisemblable « que divers accidents qui surviennent après l'administration sous la peau d'extraits injectables endocriniens, relèvent de l'anaphylaxie, beaucoup plutôt que d'une intoxication spécifique ». Nous ne l'aurions pas mieux exprimé.

Nous apportons enfin, comme derniers arguments en faveur de la nature anaphylactique de ces troubles, certains signes caractéristiques du choc anaphylactique retrouvés avec une fréquence très significative dans nos états ménorragiques de l'adolescence.

1° *L'aspect clinique* de certaines de ces jeunes filles, dont toutes celles amenées pour un état ménorragique grave dans

des services de chirurgie, rappellent de beaucoup, toutes proportions gardées quant aux autres troubles subjectifs, celui des choquées par rupture intra-péritonéale, d'une grossesse ectopique, d'un kyste ovarien ou hydatique, ou encore celui de certains accidents sériques ou arséno-benzoliques. *L'hypothermie et la chute de la tension artérielle* en sont les signes qui nous ont le plus frappé chez trois de nos malades (obs. III, IV et V).

2° Au cours du grand choc anaphylactique produit sur l'animal, on a toujours été frappé sur une *hypotonie vasculaire* considérable qui, pour BIEDT et KRAUS, serait due à une véritable paralysie vasculaire périphérique. Or, de nombreux auteurs ayant eu à opérer des jeunes filles en pleine période d'accidents ménorragiques signalent, sans l'expliquer, *une dilatation importante des vaisseaux pelviens*. Et ceci nous paraît d'autant plus frappant lorsque le maximum de cette vaso-dilatation se trouve dans la sphère « focale » de la circulation péri-utérine.

3° L'importance des *phénomènes gastro-intestinaux* au cours des états de chocs anaphylactiques est également retrouvée dans certains cas de « métrorragies juvéniles » (DALCHE, NOBÉCOURT et SIREDEY).

4° *Les modifications de la crase sanguine* bien connues au cours des chocs anaphylactiques sont retrouvées avec une grande fréquence, bien que d'importance réduite, au cours des ménorragies de la puberté.

Signalons parmi les plus fréquentes perturbations : la thrombopénie, le retard du temps de coagulation, la leucopénie : on les trouve dans certains de nos cas, elles sont confirmées par des nombreux auteurs (KREIS, SIREDEY et BLOCH), certains ont même voulu y voir une dyscrasie sanguine, cause des accidents hémorragiques (CLAUBERG, BEHR).

.

Essayons maintenant, à la lumière de ces données, l'explication de certains faits cliniques ou expérimentaux, rendue, à l'opposition avec les autres mécanismes invoqués, possible et séduisante par la conception anaphylactique des hémorragies utérines fonctionnelles de la puberté.

Certains faits cliniques et expérimentaux à la lumière de cette interprétation pathogénique des hémorragies utérines fonctionnelles de l'adolescence.

I) *L'interprétation purement hormonale de ces hémorragies* nous a accoutumé à les assimiler à des troubles d'un hyperfonctionnement ovarien, avec hyperfolliculinie dont la signature endométriale est l'hyperplasie glandulo-kystique. Or, nous avons vu le nombre considérable de cas, où aucune preuve clinique, chimique ou biologique n'existe en faveur de cette hypothèse et où, bien au contraire, des nombreux éléments permettent de pencher plutôt vers un état folliculinique normal ou même une hypo-ovarie.

D'autre part, la théorie de SCHRÖEDER, accusant, à l'origine d'un grand nombre de ces troubles, un kyste folliculinique ou tout au moins, la persistance d'un follicule ovarien actif. Combien de ces malades ont pu, cliniquement, opératoirement et histologiquement, apporter le démenti le plus formel à ces assertions qui ne groupent aujourd'hui plus qu'un très petit nombre de partisans !

Enfin, comment cette pathogénie interprète-t-elle : *les hémorragies avec endomètre en simple folliculinie et d'autre part, les hyperplasies considérables sans hémorragies ? les hyperfolliculinies sans hémorragies, les ménorragies de certaines hypo-ovariennes dont ses glandes, à la suite d'une ovariectomie double, ne présentent aucune trace de follicule mûr ?*

II) *Action sur ces hémorragies de la folliculine.* — Il est démontré (COTTE, BÉCLÈRE) que les tentatives de traitement par la folliculine de ces hémorragies, les aggravent sensiblement : par contre l'administration d'une quantité suffisamment importante *les arrête* pendant un certain temps. Cette dernière constatation a été faite, parfois, aussi bien devant des effets thérapeutiques qu'au moment d'une rupture accidentelle, par exemple au cours de l'examen, d'un kyste folliculinique (KREIS, ZONDECK). Mais le recommencement de ces hémorragies quelque temps après l'éclatement du kyste, et en absence d'autre nouveau, ne per-

mettent pas, cette fois-ci encore, l'application de la théorie de Schröder.

Expérimentalement, ZUCKERMANN constate que chez la guénon castrée, les hémorragies utérines provoquées par la folliculine en petites doses, ne se produisent plus lorsqu'on utilise des quantités de l'hormone nettement supérieures à la dose liminaire (RENAUDIN).

Comme pour les périodes d'aménorrhées au cours des états ménorragiques nous y voyons l'action du *blocage réflexe anté-hypophysaire*. Peut-on, en plus, faire jouer l'état réfractaire *anti-hormonale* dont nous avons parlé qui serait, en somme, un état d'*anti-anaphylaxie* ?

Un autre fait sur lequel nous voulons de nouveau insister est, pour nous, l'incapacité de la simple hyperfolliculinie dans la détermination des hémorragies : des hyperfolliculinémies considérables par kystes et polykystes par exemple ne se traduisent par aucune hémorragie. Il faut, pour leur production, l'association de l'excitation folliculinique prolongée sur un *endomètre sensibilisé*, ce dernier élément nous le jugeons constant et indispensable.

III) *Quelle est l'action exacte de la lutéine sur ces hémorragies.* — A vrai dire action assez incompréhensible si l'on considère que des injections de certaines doses aboutissent souvent à des arrêts temporaires et ceci malgré l'absence d'antagonisme absolu entre la lutéine et la folliculine (MOCQUOT) alors que la découverte de corps jaunes actifs dans les ovaires des mêmes malades n'influencent parfois en rien la continuation des hémorragies (COTTE).

Qu'on veuille bien par contre considérer que, d'une part, la progestérone est capable de modifier la phase folliculinique, que, d'autre part, d'après l'expérience de BOUCHÉ et HUSTIN, si le choc utérin se produit à la phase pré-menstruelle, les règles sont remplacées par les hémorragies pathologiques. Ainsi immédiatement après l'action de la progestérone, la folliculine peut recommencer à agir sur l'endomètre sensibilisé et rétablir l'état de choc.

L'ensemble explique très bien le caractère transitoire des effets thérapeutiques du corps jaune au cours de ces troubles menstruels.

IV) *Effets des moyens thérapeutiques agissant exclusivement sur l'endomètre.* — Ils viennent à l'appui de ce que nous affirmions plus haut quant à la nécessité absolue d'une participation endométriale, active, dans la production de ces troubles hémorragiques.

En effet, par des exemples aussi nombreux que mal expliqués, on a pu constater que des moyens thérapeutiques agissant uniquement sur l'endomètre aboutissaient à des améliorations souvent prolongées des ménorragies de la puberté.

Citons simplement *le curettage utérin* (obs. n° 5), devenu presque un moyen thérapeutique banal (KREIS, COTTE, DOUAY, etc.), les attouchements de l'endomètre *au chlorure de zinc*, aux *solutions formolées*. D'autre part, accidentellement, COTTE constate qu'après une simple hystérogaphie au lipiodol, les hémorragies s'arrêtent souvent d'une façon très nette « comme si l'huile iodée avait une action hémostatique locale ».

Il ne s'agit certainement pas là d'une simple action hémostatique : ni les effets de cautérisation de la muqueuse utérine et encore moins ceux d'un curettage, forcément toujours partiel, superficiel et incomplet, ne suffisent pas pour expliquer une action immédiate et complète sur des hémorragies incoercibles depuis des semaines, des mois.

Nous croyons bien plus volontiers que de tels facteurs locaux, mêmes minimes, sans envergure, puissent suffire pour changer l'état, pour le nommer, *allergique* de l'endomètre et par là modifier la sensibilité, la réceptivité endométriale.

Et comme il s'agit d'une action infiniment sensible, une excitation par des moyens physiques type diathermie ou électrocoagulation du col, peut avoir les mêmes résultats, comme ceux que signalent COTTE et nombre d'autres.

V) *Actions des moyens thérapeutiques généraux ou de certains états morbides provoqués ou accidentels.* — Nous ne reviendrons pas sur certaines actions thérapeutiques comme celles des auto, hétéro et hémio-thérapies, celles des sérums et des vaccins ; nous avons suffisamment insisté pour leur enlever toute spécificité d'action, tout autre moyen d'agir que celui de provoquer par un petit choc, une transformation de l'état humoral de l'organisme.

Comment ne pas rapprocher de ces faits, certains succès thérapeutiques apparemment si étonnants comme ceux obtenus par

une simple laparotomie exploratrice, un accident de voiture (COTTE, JOHSON, WALLARD) auxquels nous serions très tentés d'ajouter un certain nombre d'interventions genre thyroïdectomie, ovariectomie et même, certaines splénectomies non motivées dont l'action de l'anesthésique, de « l'auto-hémothérapie chirurgicale » et du choc fébrile post-opératoire peuvent expliquer certains de ses succès.

Dans le même cadre doit se placer l'action physiothérapique des rayons X, *ultra-violets* ou des *ondes courtes*, de la *diathermie* en action générale ou locale.

Enfin, on connaît d'une part l'apparition des hémorragies utérines au cours de certains états morbides toxiques ou infectieux, comme l'action de nombre de maladies infectieuses intercurrentes, sur l'évolution d'une ménorragie de l'adolescence par ailleurs typique.

Dans ce cadre, nous nous permettrons de donner une interprétation des ménorragies apparues dans les cas de *cholémie familiale*, auxquelles peuvent se rapprocher celles survenues au cours de l'évolution des *ictères chroniques* ou *catarrhaux* :

Avec la synthèse chimique moderne de la folliculine, basée sur la filiation stérols-hormones sexuelles (JARVILLIER) ; on arrive ainsi en partant du cholestérol, en faisant saturer la chaîne latérale du stérol par la création d'une fonction cétonique à la folliculine, en passant par l'ergo et le néo-ergostérol.

Or, il est démontré que cette synthèse, l'organisme lui-même peut l'exécuter et l'exécute ; nous voyons aisément la suite des événements et la sensibilisation terminale de ces malades à la folliculine comme possible, d'où les hémorragies.

Nous exposerons à la fin du chapitre suivant les raisons pour lesquelles nous sommes resté un peu sceptique quant à la possibilité de transmettre cet état anaphylactique dans un autre organisme, comme il est réalisé dans les exemples classiques d'anaphylaxie passive (WIDAL, NOVOA SANTOS, BRULÉ) ; nous dirons pour l'instant que cet état seul n'expliquerait rien *sans un état fonctionnel préalablement anormal de l'endomètre*. Les expériences sur l'animal n'ont, à notre connaissance, pas encore été orientées dans ce sens ; nous nous sommes promis de les tenter dès que les circonstances nous le permettront.

VII

ESSAI D'INTERPRÉTATION
DE
L'ACTION DU CYANURE DE MERCURE
DANS LES ÉTATS MÉNORRAGIQUES

ESSAI D'INTERPRÉTATION DE L'ACTION DU CYANURE DE MERCURE DANS LES ÉTATS MÉNORRAGIQUES

Nous avons jusqu'ici largement exposé, avec trois remarquables observations à l'appui, comment, dans les hémorragies utérines graves de l'adolescence, le cyanure de mercure, contrairement à tous les autres moyens thérapeutiques mis en œuvre, agit d'une façon aussi rapide que durable. *Quelques heures après la première injection*, les troubles hémorragiques jusque-là incoercibles, devaient s'arrêter nettement, complètement et cet état se maintenir définitivement, avec *une seule série* de douze injections du médicament. Dans aucun de ces cas, l'examen clinique et sérologique le plus poussé ne permit de mettre en évidence le moindre stigmate de syphilis héréditaire ou acquise.

Nous avons souligné d'autre part, comment le même cyanure de mercure se conduit dans les cas de ménorragies à l'origine desquelles la syphilis héréditaire a été incriminable. Son action est *lente*, en général une simple amélioration sans arrêt complet au bout de la première série, le traitement doit *se prolonger* au delà de plusieurs mois, plusieurs années.

La différence des effets du même traitement dans ces deux éventualités est frappante, rien ne nous permettait par ailleurs de défendre une étiologie précise susceptible d'expliquer une action autre que sur des troubles d'origine syphilitique, *aussi avons-nous totalement éliminé dans ces cas de ménorragies dites fonctionnelles de l'adolescence, la possibilité d'une action spécifique du cyanure de Hg.*

Dans notre étude sur la pathogénie des états ménorra-

giques de l'adolescence, nous avons cru pouvoir défendre à la base de ces troubles, *une réceptivité déviée de l'endomètre vis-à-vis des actions hormonales, se traduisant par un état de choc anaphylactique hémorragique folliculino-endométrial.*

Il s'agissait en somme, pour nous, de pouvoir trouver les rapports existant peut-être entre cette pathogénie probable et la prodigieuse valeur thérapeutique du cyanure de mercure dans les ménorragies fonctionnelles, graves, de l'adolescence, chez des malades non syphilitiques.

Le cyanure de mercure agent désensibilisant non spécifique ?

Nous rappellerons un des points capitaux ressortant de la belle expérience de BOUCHE et HUSTIN et qui permettrait peut-être d'établir un véritable « test différentiel » entre les hémorragies utérines pathologiques et les hémorragies menstruelles.

« Lorsque, pendant l'écoulement sanguin utérin provoqué par l'action déchaînée de la deuxième injection, intra-utérine, de sérum de cheval — nous disent ces expérimentateurs — on pratique une injection sous-cutanée du même sérum, *l'écoulement s'arrête immédiatement. Jamais, des règles normales n'ont pu être arrêtées par le même procédé.* »

Considérons également deux notions fondamentales concernant les phénomènes d'ordre anaphylactique et que nous reproduirons textuellement :

« L'anaphylaxie est la sensibilité que confère, vis-à-vis d'une substance déterminée, l'absorption préalable d'une *quantité inoffensive* de cette même substance. »... (DALCHÉ)

Et ailleurs :

« Nous devons chercher comme cause favorisante de ces intolérances à l'égard d'une substance, *l'altération préalable de certaines cellules nobles*, en particulier : l'épithélium rénal, les cellules hépatiques, les glandes endocrines. »

Il apparaît, en somme, comme facile à comprendre que dans ces cas d'hémorragies utérines pathologiques, attribuables à un mécanisme d'ordre anaphylactique et dont on ignore l'agent sensibilisant, on puisse arrêter les troubles, par l'action non-spécifique d'une substance agissant comme modificatrice de la sensibilité générale et par là sur les effets que les désordres ana-

phylactiques ont créés au niveau du *locus minoris resistentiae*, en occurrence l'endomètre.

C'est dans cet ordre d'idées que nous paraissait dès lors devoir s'orienter notre interprétation touchant l'action du cyanure de mercure ; nous avons par ailleurs signalé nombre d'actions semblables, quoique moins nets, moins durables, avec la séro, hém, ou auto-hémothérapie. Pouvait-on attribuer au médicament mercuriel une action semblable ?

On n'a pas encore signalé, à notre connaissance, l'emploi thérapeutique du cyanure de mercure en tant que facteur désensibilisant ; dans toute la littérature que nous avons interrogée sur ce point, à peine quelques lignes sur ses effets dans des états morbides non-syphilitiques. Et pourtant nombre de faits, comme son action dans certaines hématuries rénales, comme son emploi courant en ophtalmologie, en dehors de toute étiologie spécifique, plaident pour nous nettement en faveur d'une action très polyvalente de ce remarquable médicament.

C'est alors, en nous orientant délibérément vers le chapitre des « *Anaphylaxies médicamenteuses* » en général, et de l'« *Anaphylaxie mercurielle* », en particulier, que nous avons pu trouver un certain nombre de travaux, qui nous ont permis de tirer quelques conclusions extrêmement séduisantes.

On a publié ces dernières années un très grand nombre d'accidents d'anaphylaxie médicamenteuse survenus chez des individus par ailleurs dépourvus de toute tare humorale ou organique et qui peu de temps après l'injection ou l'ingestion de substances médicamenteuses, souvent en quantités minimales, présentaient des nausées, des vomissements, de la céphalée, de l'agitation, des exanthèmes divers : prurit, eczéma, érythrodermies, etc. (BRUCK, CRUVEILHIER, THIBIERGE, NOVOA SANTOS et beaucoup d'autres auteurs).

NOVOA SANTOS a publié il y a quelques années deux cas typiques d'anaphylaxie au cyanure de mercure et aussi au cours des traitements arsenicaux (SALVARSAN).

GOUGEROT et BLAMOUTIER (Soc. Méd. des Hôpitaux, mai 1922) publient une intéressante observation où l'on voit, chez un malade qui avait pendant des années admirablement supporté un traitement mercuriel, après un arrêt de sept ans, une nouvelle cure hydrargyrique, quoique très faible (sirop de Gibert), déclencher des accidents d'intolérance sous la forme

d'une érythrodermie intense. La désensibilisation fut obtenue par des petites doses de calomel et le malade put ultérieurement supporter sans aucun ennui, la continuation du traitement mercuriel.

Tous ces faits ont soulevé une question de pathologie générale assez délicate sur « la possibilité de ces substances, dépourvues par elles-mêmes de tout pouvoir antigénique, donc incapables de « sensibiliser », de provoquer des phénomènes anaphylactiques ».

Basés sur cette notion beaucoup d'auteurs, surtout américains, nient complètement à ces substances « minérales » une propriété sensibilisante ; d'autres avec BRUCK, pensent pouvoir expliquer ces phénomènes en admettant que les médicaments en question contractent des combinaisons avec les albumines du corps et qu'une fois ces combinaisons établies, les substances anorganiques en question deviennent capables de se conduire comme de véritables facteurs antigéniques.

Il ne manquait en somme, pour la démonstration définitive du pouvoir anaphylactisant de certains médicaments minéraux, que la sanction expérimentale irréfutable : *la transmission passive de l'état anaphylactique au cobaye, par injection de sérum d'un sujet sensibilisé à une substance donnée.*

Cette preuve fut apportée d'une façon indiscutable par BRUCK et par KRAUSNER, qui, après une telle injection de sérum à un cobaye, ont déclenché chez cet animal des phénomènes anaphylactiques typiques par l'administration de toutes petites doses du médicament sensibilisant.

En France, une remarquable observation fut publiée par H. THIERS et P. CROIZAT (Mémoires de la Soc. fr. de Biologie), concernant justement le cyanure de mercure :

« Chez un tabétique qui avait reçu jusque-là, sans aucun incident, une série complète de cyanure de mercure par voie intra-veineuse, une nouvelle injection d'un seul centigramme faite un mois après, provoqua dans les minutes suivantes, une éruption urticarienne étendue aux quatre membres et qui devait complètement disparaître le soir-même. »

« Un traitement désensibilisant par le sirop de Gilbert est alors essayé : il fut parfaitement supporté ; par contre lorsqu'on voulut reprendre le cyanure intra-veineux, le malade a présenté, après chaque injection, une éruption urticarienne, éruptions

s'atténuant au fur et à mesure que l'on répétait les injections. »

« On préleva alors du sang de ce malade, en pleine poussée urticarienne, et on injecta dans le cœur d'un cobaye 2 cc. de sérum ; vingt minutes après, le même cobaye reçut 1 cc. d'une solution très diluée de cyanure de mercure (1 cgr. dans 25 cc. d'eau distillée). Or, alors que des animaux témoins supportaient parfaitement, l'un : l'injection intra-cardiaque de 2 cc. du sérum du malade, l'autre, celle de 1 cc. de la solution de cyanure, le cobaye en expérience a présenté cinq minutes après la deuxième injection, de l'agitation, du prurit nasal et surtout une dyspnée extrêmement violente. Lorsque au bout de vingt-cinq minutes l'animal fut sacrifié, on trouva à l'examen macroscopique et histologique de ses poumons des signes nets d'œdème aigu pulmonaire ; par contre, il n'y avait pas de trace d'un hémopéricarde. »

« L'expérience fut répétée alors que le malade subissait sans incidents le traitement par le sirop de Gilbert. Les animaux témoins supportèrent parfaitement l'injection intra-cardiaque, l'un de 2 cc. de sérum du malade, l'autre celle de la solution de cyanure ; par contre, les animaux qui avaient reçu successivement le sérum du malade, puis la solution de cyanure, ont présenté du prurit et une légère dyspnée, sans signes d'auscultation, sans lésions à l'autopsie. A souligner qu'un autre animal devait, après la même préparation, supporter admirablement l'injection d'un mélange de 2 cc. de sérum du malade et de 1 cc. de la solution de cyanure. »

Et nous adopterons les conclusions des expérimentateurs :

« On a pu transmettre, en somme, passivement au cobaye, par injection intra-cardiaque, un état de sensibilisation au cyanure de mercure ; ce même cyanure n'avait plus d'effet nocif si on le neutralisait préalablement *in vitro*, en le mélangeant au sérum du malade, comme dans la contre-expérience précédente. »

Ce ne sont pas les seuls arguments que nous avons pu trouver dans la littérature en faveur des accidents d'ordre anaphylactique dus au cyanure de mercure.

A. CADE et P. RAVALT (Soc. nat. de Méd. et des Sc. méd. Lyon, mai 1924) ont rapporté l'observation d'un malade qui, à la suite d'injections intra-veineuses de cyanure de mercure,

présentait des accès fébriles à type pseudo-palustre, apparaissant quelques heures après l'injection et s'accompagnant de salivation et de diarrhée. Il s'agirait là d'un mode particulier « d'intolérance », caractérisé par la précocité et le caractère éphémère de l'accès fébrile et surtout par le fait de la non-atténuation des phénomènes avec la prolongation du traitement et l'augmentation des doses. Ces caractères permettent de les différencier d'emblée des phénomènes de réactivation de la syphilis, décrits par HERXHEIMER.

Aux « fièvres mercurielles » ont également trait des observations et des travaux de P. HERVOIT (Paris, thèse de 1902-1903), de HAHN, cité par LEGOURD (Thèse de Paris, 1904-1905), dont les poussées thermiques brusques et transitoires s'accompagnaient d'éruption, à la suite d'injections de salicylate de mercure.

J. GATÉ et H. GARDÈRE (*Lyon médical*, janvier 1927) présentent une cirrhose hépatique au début, d'étiologie très incertaine, mais qu'en raison de certains accidents oculaires survenus dans l'enfance, on avait fini par considérer comme hérédosyphilitique. On institua un traitement au cyanure de mercure : à la suite de la première injection, exactement *une heure plus tard*, le malade présenta de la pâleur, des nausées, des frissons et une brusque ascension thermique à 39°. Tous ces troubles disparurent spontanément en quelques heures.

Mais lorsque, deux jours après, on tenta une nouvelle injection de cyanure, apparition dans les mêmes délais, des mêmes accidents d'intolérance, obligeant de supprimer le traitement mercuriel.

Par contre, quand par là suite on institua un traitement novarsénobenzolique à doses progressives, aucune de ces injections ne fut suivie du moindre incident et le nouveau traitement fut très bien toléré.

Et M. GATÉ conclut, vu la rapidité d'apparition de la réaction thermique, son caractère fugace et sa reproduction à l'occasion de nouvelles injections, à *une réaction de choc survenant sur un terrain sensibilisé* par une déficience hépatique.

M. BONNAMOUR (Soc. méd. des Hôp. de Lyon, novembre 1926), raconte avoir vu des accidents très comparables à la suite d'une simple ingestion de *calomel*, chez un petit malade présentant par ailleurs des signes de déficience hépatique. Il

croît aussi au rôle joué par l'état hépatique dans la détermination de ces accidents.

En conclusion, *il nous semble qu'on puisse admettre que le cyanure de mercure modifie l'état humoral de l'organisme et ceci, tantôt sans aucun signe apparent, ce qui est le cas le plus fréquent, tantôt en déclenchant de petites réactions.*

Considérations sur la part de l'élément mercuriel ou de la fraction « cyanhydrique » dans les effets thérapeutiques et expérimentaux du cyanure de mercure.

En étudiant du point de vue toxicologique et pharmacodynamique les effets cliniques et expérimentaux du cyanure de mercure, on est très frappé par le fait que seule sa composition « mercurielle » est en général mise au premier plan, à la base de ces effets. Or, il existe dans le corps chimique de ce médicament, une fraction qui est précisément « un des poisons les plus redoutables qui existent », l'élément cyanhydrique, dérivé immédiat du fameux acide prussique.

Quelle en est exactement la fonction ? Est-elle vraiment de second ordre ?

Claude BERNARD, dans ses *Leçons sur les effets des substances médicamenteuses et toxiques*, 1857, attribua déjà l'intoxication par le $CyHg$ à la seule action de l'acide cyanhydrique. Il avait en effet remarqué que les empoisonnés par ce sel présentaient les mêmes symptômes cliniques que ceux intoxiqués par le cyanure de potassium. Cl. BERNARD n'eut par ailleurs pas recours à l'expérimentation pour confirmer cette opinion.

MARENEO (*Ann. de Chimie et de Pharm.*, 1887) constate que le sang, après intoxication par le $CyHg$, était aussi fluide que dans les cas d'empoisonnement par le cyanure de potassium.

R. FABRE et J. JOSSET (*Journal de Pharm. et Chimie*, 1923) signalent le fait d'observation fréquente, qu'à la suite d'une injection de $CyHg$, les malades ressentent très rapidement, une saveur cyanhydrique. Or, cette constatation ne saurait être expliquée autrement que par la décomposition du $CyHg$ au contact du sang et la mise en liberté d'acide cyanhydrique. Ceci expliquerait alors, pourquoi le sang de ces intoxiqués au $CyHg$, conserve sa fluidité comme dans les cas d'intoxication

par les dérivés alcalins (CyK) et que l'on y observe tous les symptômes de l'empoisonnement cyanhydrique, comme l'avait constaté Claude BERNARD.

Sur la participation de la fonction cyanhydrique, sur son importance et sur son mode d'action probable, le travail d'A. COURTY apporte des éléments du plus haut intérêt.

A. COURTY (*La dyspnée du cyanure de mercure*, Presse médicale, mars 1928), en partant de certains accidents dyspnéiques constatés chez des malades très sensibles au cyanure de mercure, ou dans les cas d'injections trop rapidement poussées, ou de doses trop importantes, démontre par des expériences très convaincantes :

1° que c'est bien l'acide cyanhydrique qui est à la base de certains accidents toxiques, en particulier la dyspnée, que présentent ces malades ;

2° que les mêmes accidents ont pu être provoqués avec d'autres produits, non mercuriels, à base d'acide cyanhydrique, comme les cyanures d'or et de potassium.

Et l'auteur en tire des conclusions d'ordre pratique quant à la prudence avec laquelle doivent être pratiquées les injections de cyanure chez tout malade et surtout chez ceux susceptibles d'une hypersensibilité vis-à-vis du médicament.

Quant au mécanisme de l'action de l'acide cyanhydrique et de ses dérivés dans l'organisme humain, A. LONDON (Thèse de Paris, 1939) précise que :

a) la teneur élevée du sang des intoxiqués par l'acide cyanhydrique en oxygène et sa couleur vermeille, qui firent croire que le HCy donnerait avec la matière colorante des globules rouges, un composé analogue à la carboxyhémoglobine ne sont dues, en réalité, qu'à l'obstacle que l'acide cyanhydrique apporte, *in vivo*, aux consommations d'oxygène, lors de la traversée par le sang des capillaires ;

b) l'action de l'acide cyanhydrique sur les phénomènes diastasiques et, en général, sur le métabolisme et les processus d'oxydation, qu'il diminue ou entrave ;

c) l'action, enfin, sur les vitamines dont il détruit l'action et sur les fonctions accélératrices des catalyseurs qu'il suspend.

A la lumière de ces données nous essayerons maintenant d'interpréter l'action du cyanure de mercure ou, à la rigueur, de sa fonction cyanhydrique, dans le problème qui nous intéresse, les ménorragies de l'adolescence :

Hypothèses sur le mode d'action du cyanure de mercure dans les états ménorragiques de l'adolescence.

Nous nous proposons de résumer en quelques mots les notions acquises jusqu'ici et exposées dans les pages précédentes de ce travail, nous apporterons ensuite les quelques points nouveaux sur l'action probable du cyanure de mercure, ainsi que sur le mécanisme intime des réactions d'ordre anaphylactique. Nous terminerons en tâchant de tracer les rapports entre ces divers faits et la remarquable action du cyanure dans les hémorragies de l'adolescence qui nous préoccupent.

Nous avons vu tout d'abord comment des phénomènes hémorragiques chez la jeune fille pouvaient être interprétés comme causés par un véritable *état ménorragique de l'adolescence*, lui-même sous la dépendance d'un *état de dysréceptivité de l'endomètre* à l'action de certaines hormones ovariens.

Nous avons d'autre part montré que cet état, en rapport avec *des troubles anaphylactiques*, pouvait, comme tel, être bloqué ou interrompu par l'action d'agents *désensibilisants non spécifiques*, parmi lesquels le cyanure de mercure apparaissait comme un des plus actifs.

L'action désensibilisatrice, en tant que modificateur de l'état humoral du cyanure de mercure, le caractère allergique de certains accidents dus à ce médicament a été également démontré ; il nous restait la discussion relativement récente des effets respectifs de l'*élément mercuriel*, d'une part ; de la *fonction cyanhydrique*, d'autre part. Nous avons souligné, concernant cette dernière, certaines réactions, notamment sur les oxydations et sur les fonctions diastasiques, qui méritent d'être retenues.

Il ne nous reste plus qu'à établir les rapports entre ces faits et ce que nous avons pu constater dans le déterminisme et l'évolution de nos hémorragies de la puberté.

Nous savons que la base de cette question, si discutée, si débattue jusqu'ici, est dans le problème du *mécanisme intime des hémorragies menstruelles chez la femme*.

Or, la cause des phénomènes hémorragiques menstruels nous est encore inconnue (MOCQUOT), le processus qui conditionne par lui-même l'hémorragie utérine nous échappe. Aucune explication pathogénique raisonnable n'a pu jusqu'ici rassembler des faits cliniques apparemment aussi différents qu'une ménorragie, une métrorragie, une aménorrhée.

Nous retiendrons, par contre, une tentative d'explication donnée par MOCQUOT et MORICARD (*Bull. Soc. Gyn. et Obst.*, 1938). Ces auteurs pensent que « les hormones agissant sur la muqueuse utérine y conditionneraient l'apparition de substances chimiques, peut-être des *diastases*, qui seraient pour une part directement responsables des phénomènes vasculaires et hémorragiques observés sur le chorion de la muqueuse utérine lors de la menstruation ». Cette hypothèse trouverait une base solide dans le fait que le sang menstruel est incoagulable.

Que nous apprend alors l'étude des phénomènes intimes de l'anaphylaxie selon NOVOA SANTOS, qui se rallie ainsi aux travaux de RICHEL, NICOLLE, BORDET, FRIEDBERGER et autres ; pour ces auteurs la sensibilisation anaphylactique résulterait de la formation, dans l'organisme, à la suite de la première injection d'antigène, d'une substance sensibilisante, la *toxogénine* (RICHEL). Le choc anaphylactique aurait lieu, à l'occasion de la mise en contact de cette substance, avec une nouvelle quantité d'antigène, ceci en présence du *complément* (HARTOCH, FRIEDBERGER). Le complexe : toxogénine, antigène sensibilisant, complément, donnerait alors lieu à une substance directement responsable du choc : l'*apotoxine* de Richet ou *anaphylotoxine* de Nicolle.

Précisons tout de suite que tous ces corps ou leur association sont essentiellement fragiles, instables, de constitutions très rapprochées à celle des diastases.

Ces faits, joints à ce que nous savons actuellement sur l'action de la fonction cyanhydrique du cyanure de mercure, nous permet peut-être de comprendre :

I. — La difficulté ou l'impossibilité de transmettre à l'animal un état d'anaphylaxie passive par injection de sérum de ces

jeunes filles en état ménorragique que nous interprétons comme d'ordre anaphylactique. L'altération des substances sensibilisantes ou déclenchantes du choc s'effectuerait du seul fait du changement du milieu récepteur ou même des manipulations du transbordement.

II. — L'action probable de l'acide cyanhydrique sur la « diastase » endométriale, qu'il annule ou neutralise : d'où arrêt des phénomènes hémorragiques, en rapport avec les phénomènes de choc déclenchés par l'anaphylatoxine, elle-même née de la réadministration de l'antigène et de la toxogénine en rapport avec le complément. Tous ces corps sont essentiellement vulnérables ; une action destructrice sur eux de la part de la fonction cyanhydrique est très vraisemblable.

VIII

CONCLUSIONS



CONCLUSIONS

En partant de trois cas d'hémorragies utérines graves, incoercibles, de la puberté, remarquablement et définitivement jugulées par le cyanure de mercure, nous avons cru pouvoir défendre dans cette thèse :

— Un élément vraisemblablement d'ordre *anaphylactique* dans la pathogénie de ces troubles hémorragiques de la puberté qui nous paraissent ainsi identifier un véritable « *état ménorragique de l'adolescence* ».

— Ses causes déterminantes : *une action folliculinique anormalement prolongée*, agissant, en tant que facteur déclenchant, sur un *endomètre fonctionnellement pathologique*, sensibilisé, présentant une réceptivité hormonale faussée ou déviée.

— Les effets remarquables en tant que *désensibilisant général et non spécifique* du cyanure de mercure.

Nous insistons tout particulièrement sur cette dernière action thérapeutique, vraiment saisissante, du cyanure de mercure, surtout dans les cas d'hémorragies graves dites fonctionnelles ou essentielles de l'adolescence. Il nous paraît donc *formellement indiqué*, avant même tout autre traitement, ses effets seuls permettant ultérieurement de discerner s'il s'agit de ménorragies fonctionnelles vraies ou d'hémorragies symptomatiques justiciables d'un traitement approprié.

Enfin, nous avons fait entrevoir la possibilité de toute une série de *recherches expérimentales*, que la vicissitude des derniers temps nous a rendues impossibles mais que nous nous proposons de reprendre dans un avenir meilleur.

Vu : Le Président de la thèse,

P. MOCQUOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de
Recteur de l'Académie de Paris,

MAURAIN.

Vu : le Doyen,

A. BAUDOUIN.

IX

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

PREMIÈRE PARTIE.

Hémorragies utérines de la puberté.

- ARAYA (Rafael). — Théories de la menstruation et ses fondements (*La Gynécologie*, 1938).
- ASCHNER (B.). — Problèmes actuels dans le domaine de la gynécologie et de la thérapie constitutionnelle (*La Gynécologie*, 1938).
- AZA (Vital). — Sobre las metrorragias virginales (*Gaceta Med. Espag. Madrid*, n° 10, juil. 1927).
- BECKERS. — Causes et traitement des métrorragies chez la jeune fille (*Bruxelles méd.*, n° 49, oct. 1926, 111-800).
- BÉCLÈRE (Cl.). — Diagnostic hormonal et traitement hormonal des hémorragies utérines des jeunes filles (*Gynécologie et Obstétrique*, 1939, n° 2).
- Ménorragies mono-symptomatiques chez la jeune fille (Soc. Obst. et Gynéc., 3 déc. 1934).
- BERMANN. — Choc anaphylactique thérapeutique... dans les métrorragies (*Semana med.*, 1^{er} mai 1924).
- BERMINGHAM (Guy de). — La folliculine en thérapeutique (Thèse de Paris, 1936).
- BERNHARDT ZONDEK. — L'action de la pseudomenstruation et de la menstruation artificielles sur l'augmentation de l'élimination du Prolan A en absence de toute fonction ovarienne (*La Gynécologie*, 1938).
- BINET (A.) et PETROV. — Le traitement des ménorragies fonctionnelles par le sang de gestantes (*Bull. Soc. Gyn. et Obst.*, 1938).
- BLOCH (M.) et KREIS. — Rapport sur les méno-métrorragies fonctionnelles de l'adolescence, présenté à l'« Association des Gynécologues et Obstétriciens de Langue française », tenu à Lausanne en juillet 1939 (*Gynécol. et Obst.*, n° 1, 1939).

- BONAFOS. — A propos des 463 cas de métrorragies traitées à Ain-Témouchent (*Bull. Soc. de Gyn. et Obst.*, 1938).
- BOUCHÉ et HUSTIN. — Chocs thérapeutiques contre chocs morbides (Masson, 1922).
- BOURDEAUX. — Les métrorragies de la puberté par dyscrasie sanguine (Thèse Paris, 1919).
- CARRANZA, ARENAS. — Metropatia hemorragica vaginal (*Bol. Soc. de Obst. y de Ginec.*, 8, 340, nov. 1929, 133, 841).
- CASTAÑO (C. A.). — Metropatias hemorragicas (*Semana Medica*, 11 janv. 1934).
- CESBRON. — Curiethérapie de la métrite hémorragique (*J. de Chirurgie*, juin 1922).
- CHOME (E.). — La menstruation et ses troubles (*Encyclop. méd.-chir.*, vol. *Gynécologie*, p. 155).
- CHARBONNEL et RINGENBACH. — Métrorragies mortelles par kyste ovarien folliculaire (*Bull. Soc. gynéc. et obst.*, 1938).
- COTTE (G.). — Réflexions sur le traitement des métrorragies des jeunes filles (*Gynéc. et Obst.*, 1939, n° 2).
- COUINAUD. — Contribution à l'étude des métrorragies chez la jeune fille (Thèse de Paris, 1920, in-8°, n° 305).
- DALCHÉ. — De quelques métrorragies (*Rev. franç. gyn. obst.*, juin 1921, 132-236).
- Métrorragies de croissance (*Rev. gyn. et obst.*, 1921, 133-478).
 - De quelques métrorragies dites essentielles (*Concours méd.*, avril 1923, 91.486).
- DEL BUOBO. — La radiothérapie dans les métrorragies essentielles juvéniles (Soc. Puglies. di Ost. Ginec. Bari Seduta Del 24 aprile 1929)
- CAMPBELL, LENDRUM et SEVRINGHAUS. — Biopsies d'endomètre (*Surgery Gynecology and Obstetrics*, 1936, n° 63).
- DENIS (Marthe). — Contribution à l'étude des métrorragies des jeunes filles (Thèse de Paris, 1920-1921, n° 430).
- DOUAY. — Ménorragies des jeunes filles (*Gyn. and Obst.*, 1923, p. 501, 133, 478).
- Métrites virginales (*Encycl. méd.-chir.*, p. 399-400).
 - Variétés cliniques des métrites du corps (*Encycl. méd.-chir.*, p. 391-398).
 - Métrites hyperplasiques d'origine hormonale (*Encycl. méd.-chir.*, p. 391-398).
- DOUSDÈBES. — Des métrorragies virginales rebelles au traitement médical (Thèse de Paris, 1923, in-8°, n° 114.480).
- ERNST. — Les métrorragies de l'adolescence de cause utérine (Thèse de Paris, 1923, in-8°, n° 53, 67 p.).
- GAGEY. — Traitement des métrorragies virginales par le radium (*J. méd. de Chir. prat.*, 10 oct. 1927, p. 703).

- GAIFAMI (P.). — Les lésions gynécologiques de l'âge prépubéral et la prophylaxie de la stérilité (*La Gynécologie*, 1938).
- GAGEY. — Traitement des métrorragies virginales par le radium (*J. méd. de Chir. prat.*, 10 oct. 1927, p. 703).
- HOON (P.). — Contribution à l'étude de l'hormonologie gynécologique (Thèse de Paris, 1936).
- JEANNENEY (G.), HARTZ (G.) et MERVEILLE (P.). — Réflexions sur les fonctions hormonales utérines. Hypothèse et plan de travail (*La Gynécologie*, 1938).
- LAFFONT (A.) et BENHAMOU (E.). — Contribution à l'étude des ménométrorragies fonctionnelles de l'adolescence en milieu nord-africain (*Gynécologie et Obstétrique*, 1939, n° 2).
- KREIS (J.). — Résultat éloigné du traitement par le chuinby de métrorragies de la jeune fille (*La Gynécologie*, 1938).
- LAURENCE. — Les métrorragies des jeunes filles (*J. des Prat.*, 15 avril 1922, 91.405).
- LEMONNIER. — Contribution à l'étude des métrorragies des jeunes filles (Thèse de Paris, 1920, in-8°, n° 430, 85 p.).
- MACHT (D. I.). — Méthodes permettant de montrer l'activité du corps jaune (*Surgery Gynecology and Obstetrics*, avril 1939).
- MASSABUAU, GUIBAL, JOYEUX et NÈGRE. — Un cas de métrorragies essentielles graves de jeunes filles ; guérison par ovariectomie unilatérale. (*Bull. Soc. Gynéc. et Obst.*, 1938).
- MAURIZIO. — Considerazioni sulla patogenesi e terapia delle metrorragie della pubertà (*Riv. Ital. di Ginecol.*, 9, 107, March 1929 ; *La Clin. obst.*, n° 8, Agosto 1929, p. 453).
- MAZER (C.), ISRAEL (L.) et KACHER (L.). — La pseudomenstruation chez la femme (*Surgery Gynecology and Obstetrics*, juillet 1937).
- MICHON, BAUSILLON. — Etude des hémorragies utérines des jeunes filles (*Gyn. et Obst.*, 1927, p. 279, t. 1, 138.478).
- MOCQUOT (P.). — Les hormones génitales en clinique et en thérapeutique gynécologique (*La Gynécologie*, 1938).
- MOCQUOT et MORICARD (R.). — La présence du glycogène dans la muqueuse utérine de la femme. Un des tests d'action de la progestérone (*Bull. Soc. Gynéc. et Obst.*, 1939).
- MOIROUD. — Métrorragie de la puberté et hyperovarie (*Prog. méd.*, n° 27, 5 juillet 1930, p. 1189, 90.170).
- MORICARD (R.). — Hypophyse et développement ovarien (*La Gynécologie*, 1938).
- NAVIG (Harold). — Menorrhagier og metrorrhagien en has unge virgines (*Norsk Magazihn for Laegevidenskapen utgit av. Det Norske Medicinske Selskop Oslo*, janvier 1920).
- NAVIG. — Metrorrhagias and menorrhagias in young virgins (*Norsk. Mag. F. Laegevid.*, 87, janvier 1926).

- NICHOLSON (D.). — Voir travail de F. Carranza et Arenas (*Bol. Soc. de Obst. y Ginec. de Buenos-Aires*, 9 nov. 1929).
- NOBÉCOURT. — Ménorragies et métrorragies de la puberté (*La Clin.*, mai 1926, n° 66, 111.162).
- NOVOA SANTOS (Roberto). — Manual de Patologia general (Madrid).
- OZENNE (DE). — Syphilis de l'utérus et de ses annexes.
- PALMER (R.). — L'abrasion biopsique et l'étude de la courbe thermique dans les méno-métrorragies de l'adolescence (*Gynéc. et Obst.*, n° 2, de 1939).
- PALMER (R.) et MORICARD. — Blocage d'hémorragies utérines fonctionnelles par l'injection de mitosine sérique (*Bull. Soc. de Gyn. et Obst.*, mars 1938).
- PAUCOT, GUEISSAZ (E.) et VILLARD. — *Gynéc. et Obst.*, 1939, n° 2.
- POULAIN (Odette). — Traitement des métrorragies par l'insuline (Thèse de Paris, 1934, n° 695).
- PAYNE (L. F.). — Sens clinique de l'hyperplasie de l'endomètre (*American Journal of Obstetrics and Gynec.*, 1937).
- RANDALL (L. M.) et HERRELL (W. E.). — Transformations kystiques au niveau de l'endomètre (*Surgery Gynecology and Obst.*, nov. 1937).
- REBOUL. — Ménorragies de la puberté (Thèse de Paris, 1924) (métrorragies émotives).
- RENAUDIN (H.-F.). — Infections frustes des ovaires et méno-métrorragies (Thèse de Nancy, 1938-1939).
- RIVOIRE. — Corrélations hypophyso-endocriniennes (*Presse médicale*, 1^{er} déc. 1934).
- ROUVILLE et SAPPEY (Paul). — Du rôle des cellules lutéiniques de l'ovaire dans certaines hémorragies utérines (*Gynécologie et Obst.*, 1921).
- RUNGE. — Treatment of menorrhagia at puberty (*Med. Welt.*, 3, 1317, sept. 14, 1929).
- SCHOCKAERT (Joseph A.) et FERIN (J.). — Production expérimentale de l'hyperplasie glandulo-kystique avec le diéthyl-stilboestrol (*Gynéc. et Obst.*, 1939, n° 2).
- SCHRÖDER (R.). — Der anatomische und klinische Begriff der metropathia haemorrhagique (*Zent. f. gyn.*, t. 44 du 4 déc. 1920).
- SCHRÖDER (R.). — Der anatomische und klinische Begriff der metropathia haemorrhagique (*Zent. f. gyn.*, t. 44 du 4 déc. 1920).
- SIREDEY. — Traitement des métrorragies des jeunes filles (*J. Méd. et Chir. prat.*, 10 juin 1921, 90.162).
- SOULNIER. — Développement artificiel de l'appareil génital par les esters de testostérone (*La Gynécologie*, 1939).
- THIVOLET (Ernest). — Les métrorragies de l'adolescence de cause utérine (Thèse de Paris, 1923).

- TISSERAND. — Anomalies menstruelles (*Encyclopédie médic.-chirurgicale*, vol. *Gynécologie*, p. 151-154).
- TURPAULT. — Hormone mâle chez la femme, spécialement dans les hémorragies (*La Gynécologie*, 1938).
- ULRICH (P.). — Les hémorragies génitales de cause locale (*Presse méd.*, 24 août 1935).
- WEIL (P.-E.). — Traitement des hémorragies génitales de la femme par les sérums sanguins (*La Gynécologie*, 1913, t. XVII).
- WILSON (Léo) et KURZROK (R.). — Hémorragies utérines fonctionnelles (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, juin 1936).
- ZACCARIA. — Le irradiazioni Roentgen della milza nelle metrorragie delle puberta (*Radiol. méd.*, 15, 169, feb. 1928).
- W. ZALENSKI. — L'endométriase utérine interne d'après les recherches expérimentales (*Arch. Gynec.*, t. 168, 1939).

II^e PARTIE.**Cyanure de mercure.**

- BALLIN (D. B.). — Cutaneous hypersensitivity to mercury from tattooing: report of case (*Arch. Dermat. Syph.*, 27, 292-294, fév. 1933).
- BONE (G.). — L'action du cyanure sur les microbes (*C. R. Soc. de Biologie*, séance du 28 mars 1936, n° 16, t. CXXII, 1936, p. 96, 90.061).
- COURTY (A.). — La dyspnée du cyanure de mercure. Dyspnée cyanhydrique (*Presse médicale*, mars 21, 1928).
- CADE (A.) et RAVAUULT (P.). — Accès fébriles pseudo-palustres à la suite des injections de cyanure de Hg (*Lyon médical*, 1924).
- DEBOMBOURG. — Observations sur une réaction locale consécutive à une injection intra-veineuse de cyanure de Hg (*Maroc médical*, 1927).
- DUMÊMES (P.). — Considérations sur l'emploi du Cyanure de Hg. en thérapeutique (Thèse de Bordeaux, 1921-1922).
- FABRE et JOSSET. — Le sort du cyanure de mercure dans l'organisme (*Bull. Soc. Chim. Biol. Paris*, 1923, 133.546, p. 753).
- FABRE (R.) et JOSSET (J.). — Contribution à l'étude de la toxicologie du Cyanure de Hg (*J. de Pharm. et Chimie*, 1923).
- FONTES et WELTER. — Le cyanure de mercure, agent de conservation du taux de l'urée sanguine (*C. R. Soc. de Biol. Paris*, 1922, 586-588, 90.061).
- GATE (Q.) et GARDÈRE (H.). — Accès thermiques à apparition rapide après injections intra-veineuses de Cyanure de Hg (*Lyon médical*, 9 janv. 1927).
- GRÉLAULT. — La cyanure d'hydrargyre en oculistique (*La Consultation*, n° 30, avril-mai 1929, p. 95, 133.671, Gr. 5).

- HANZLIK (P. J. M. D.) et RICHARDSON (A. P. A. B.). — Antidotes des cyanures (*Liège médical*, 12 mai 1935, 112.335, Gr. 5).
- HUG (E.). — Tratamientos de la intoxicacion cianhidrica.
- HUNE. — Ueber Versuche mit Quecksilbercyanid besonders im Vergleich mit sublimat desinfektion (Berlin, 1912, 168-184).
- LESNÉ (E.) et ROUGET (D.). — Remarques sur le traitement de la kératite interstitielle (par le cyanure de mercure) au cours de la syphilis congénitale (*Arch. de Méd. d'enf.*, 41, 11-16 janvier 1938, 191.072).
- LONDON (Arthur). — Généralités sur l'intoxication par H. I. N. (Thèse Paris, 1939).
- MOON (V. H.) et CRAWFORD (B. L.). — Shock syndrome in mercuric chloride poisoning (*Archiv. path.* 15, 509-515, April 1933).
- RENAULT (J.). — De l'innocuité des injections intraveineuses de cyanure de mercure sur la composition du sang (en collab. avec M. Pagniez) (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit.*, 1904, 90.064, p. 151).
- SARRU (J. P.) et MIRESCU (A.). — Grave ulcerous gingivostomatitis cured by 5 intravenous injections of mercuric cyanide (*Rev. san mil. Bucuresti*, 37, 171-173, mars 1938).
- SEDAN (Jean). — Injections sous-conjonctivales de cyanure de mercure (*Marseille médical*, n° 25, 5 décembre 1930, p. 323, 90.100).
- SPINETTA (B.). — Lichénification verruqueuse chez un tabétique, disparue au cours d'un traitement par le cyanure de mercure (*Bull. Soc. franç. de Dermat. Syph.*, 45, 1875-1879, déc. 1938).
- THIERS (H.) et CROIZAT (P.). — Sensibilisation au cyanure de Hg intraveineux. Transmission de cet état au cobaye (*C. R. et Mémoires de la Soc. de Biolog.*, mars 14, 1920).
- PRÉVOT (C.). — Traitement des ulcères variqueux par des injections intramusculaires de cyanure de mercure (*La Presse médicale*, n° 43, 27 mai 1936, 100.000).
- BOURGOIS (A.). — Cyanure de mercure dans les complications de la gonococcie (*Arch. inst. Prophylac.*, 5, 205-213, 1933).
- Résultats du traitement des orchio-épididymites et des artérites blennorragiques par le cyanure de mercure intraveineux (Thèse de Lyon, 1935-1936).
- GASTAUD (P. J.). — Orchio-épididymites. Traitement des blennorragies par les sels de mercure (cyanure) (*Bulletin général de thérapeutique*, 1926, p. 381).
- PETOURAUX (G.). — Traitement des orchio-épididymites et des synovites blennorragiques par les injections intra-veineuses de cyanure de mercure (*Bull. de la Soc. française de Dermatologie et de syphiligraphie* (Réunion Dermat.), 41, 555-559, avril 1934).

- HAN (T.). — Über die subkomjunktivale Hydrargyrumoxycyanat.
Injektion bei trachompannus (*Taiwan Igakkai Zassi*, 38,
1682, déc. 1939).
- SHALOM (E. S.). — Intracorneal injection of cyanide of mercury in
pannus (*Brit. J. Ophth.*, 19, 107-111, fév. 1935).
-

X

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES

	Pages:
I. — <i>Introduction</i>	11
II. — <i>Historique</i>	17
III. — <i>Clinique</i>	23
Diagnostic étiologique	30
IV. — <i>Action du cyanure de mercure dans les états ménorragiques</i>	39
V. — <i>Etude comparée de certaines ménorragies de l'adolescence et quelques aspects de l'anaphylaxie</i>	53
I. — Preuve expérimentale	57
II. — Preuves pathologiques	60
VI. — <i>Interprétation pathogénique</i>	69
I. — Existe-t-il une cause organique précise à la base des états ménorragiques ou méno-métrorragies dites fonctionnelles de l'adolescence ?	71
A. — La notion de la réceptivité de l'endomètre vis-à-vis des influences hormonales	73
B. — La dysréceptivité endométriale : étude des facteurs susceptibles de troubler la réceptivité normale de l'endomètre	74
a) Les facteurs généraux	74
b) Le rôle joué par l'ovaire	75
1° Cas par dissociation des fonctions ovariennes (1, 2, 3)	76
2° Cas par hypo ou hyperfonctionnement total en dehors de toute dissociation	79

II. — Comment réagit un endomètre insuffisant ? L'interrelation génito-hypophysaire. L'état ménorragique	80
A. — La réponse de l'endomètre est insuffisante	84
B. — La réponse de l'endomètre est déviée	85
a) Explication du mécanisme de l'état ménorragique	86
b) Certains faits cliniques et expérimentaux à la lumière de cette interprétation pathogénique des hémorragies utérines fonctionnelles de l'adolescence.....	93
VII. — <i>Essai d'interprétation de l'action du cyanure de mercure dans les états ménorragiques</i>	97
VIII. — <i>Conclusions</i>	113
IX. — <i>Bibliographie</i>	115
PREMIÈRE PARTIE. — Hémorragies utérines de la puberté.....	117
DEUXIÈME PARTIE. — Cyanure de mercure.....	121